Cuadernos
MENTE y CEREBRO
N.º 12 - 2015
6,90 €
investigacionyciencia.es

EL DOLOR

Neurobiología y tratamientos

MEDICINA
Combatir el dolor crónico

NEUROLOGÍA
Causas de la migraña

PSICOLOGÍA
La psique como calmante

TERAPIA
¿Funciona la acupuntura?

Cuadernos MENTE y CEREBRO
3.er CUATRIMESTRE 2015

MONOGRAFÍAS CON NUESTROS MEJORES ARTÍCULOS SOBRE TEMAS CLAVE

CUADERNOS 11: LENGUAJE Y COMUNICACIÓN

La influencia del lenguaje en el pensamiento • Modelos neurales del habla y el entendimiento • Claves de la gestualidad social • Niños con mutismo selectivo

CUADERNOS 10: ADICCIONES

Alteraciones en el sistema de recompensa • Raíces evolutivas del alcoholismo • Enganchados a la inanición • Huellas cerebrales de la nicotina • Tratamientos

CUADERNOS 9: LA MEMORIA

Circuitos neuronales de los recuerdos • Estudios con ratones transgénicos • El síndorme de Korsakoff y la hipertimesia • Técnicas para mejorar el aprendizaje

CUADERNOS 8: NEUROGLÍA

Astrocitos: coordinadores de la actividad neuronal • Microglía: los macrófagos del cerebro • Clave para tratar las lesiones del sistema nervioso central • Excitotoxicidad y esclerosis múltiple

CUADERNOS 7: EL SUEÑO

El motivo de las ensoñaciones • Fases y ondas cerebrales del descanso • Insomnio: hiperactivación nocturna • ¿Por qué se contagian los bostezos?

CUADERNOS 6: EL MUNDO DE LOS SENTIDOS

El origen de los olores • Efectos del ruido en la cognición • Ver en tres dimensiones • Procesos mentales de la sinestesia

www.investigacionyciencia.es/revistas/cuadernos

SIGUE EL DESARROLLO DE LA PSICOLOGÍA Y LAS NEUROCIENCIAS

MENTE Y CEREBRO n.º 74
El poder de las marcas • Terapia cognitivo-conductual para la depresión • Alimentos para las neuronas • Autocontrol, el secreto del éxito • En el cerebro del programador • El claustro, director de la consciencia

MENTE Y CEREBRO n.º 73
La neurociencia del futuro • Las dos caras del aburrimiento • ¿Cómo surgió el test de inteligencia? • Aprendizaje a través del tacto • El síndrome del acento extranjero • Trastorno postraumático por aborto

MENTE Y CEREBRO n.º 72
Musicoterapia • Los beneficios del voluntariado • Adictos al deporte • Cámaras que funcionan como el ojo humano • Asesinos múltiples en un solo acto • Estamos embarazados

MENTE Y CEREBRO n.º 71
El cerebro bilingüe • Cómo actuar ante la esquizofrenia • Vencer la fobia social infantil • El atractivo de las subastas en línea • Estrategias para negociar el sueldo

MENTE Y CEREBRO n.º 70
Pensamiento creativo • Cómo mejorar la lectura en los niños • Efectos de los videojuegos en línea • Comorbilidad entre diabetes y depresión • Perfil laboral y personal en las redes sociales

MENTE Y CEREBRO n.º 69
Cartografía cerebral • Teoría del cerebro bayesiano • Beneficios del baile para la psique • Demencia por cuerpos de Levy • Obsesión por el perfeccionismo

www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro

Para más información y efectuar tu pedido: Tlf. 934 143 344 | administracion@investigacionyciencia.es

MENTE y CEREBRO
Cuadernos

3er cuatrimestre de 2015 – N.º 12

COLABORADORES
Asesoramiento y traducción:

Ignacio Navascués: *El origen del dolor, Acupuntura*; Anna Ferran: *Cuando el dolor persiste*; J. M. González Mañas: *El dolor crónico, Causas de la migraña*; José María Valderas: *Dolor lumbar*; Jacobo Chamorro: *Combatir el dolor crónico*; Luis Bou: *Una toxina contra el dolor*; Felipe Cortés: *Nuevos analgésicos*

Portada: iStockphoto / DKart

Mente y cerebro

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas
EDICIONES Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

Edita

Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

CHEFREDAKTEUR: Carsten Könneker (verantwortlich)
ARTDIRECTOR: Karsten Kramarczik
REDACTIONSLEITERIN: Christiane Gelitz
REDAKTION: Steve Ayan (Textchef), Katja Gaschler (Koordination Sonderhefte), Anna von Hopffgarten, Andreas Jahn (Online-Koordinator), Frank Schubert,
FREIE MITARBEIT: Joachim Retzbach, Daniela Zeibig
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
REDAKTIONSASSISTENZ: Inga Merk
VERLAGSLEITER: Richard Zinken
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck

Distribución

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) - Teléfono 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona - Tel. 934 143 344

Publicidad

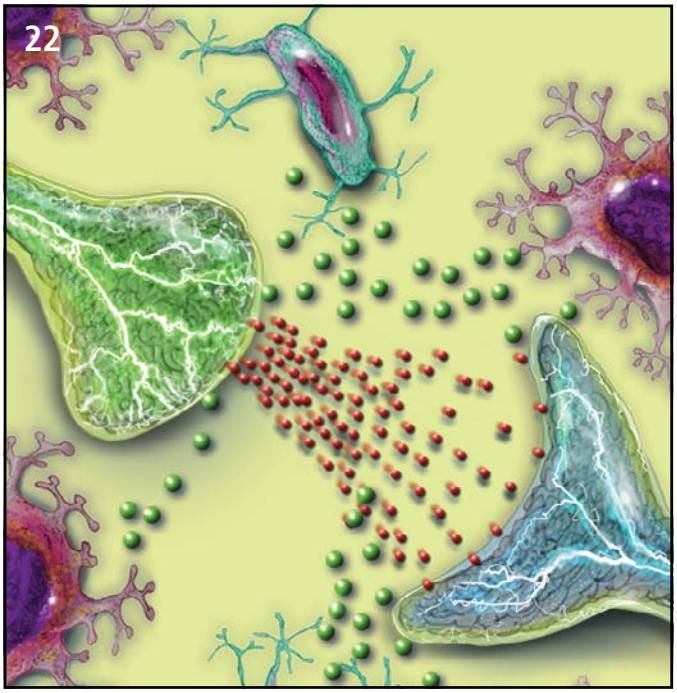
NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

Copyright © 2015 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2015 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN edición impresa: 2253-959X ISSN edición digital: 2385-569X
Dep. legal: B. 3021 – 2012
Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600 - 08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

SUMARIO



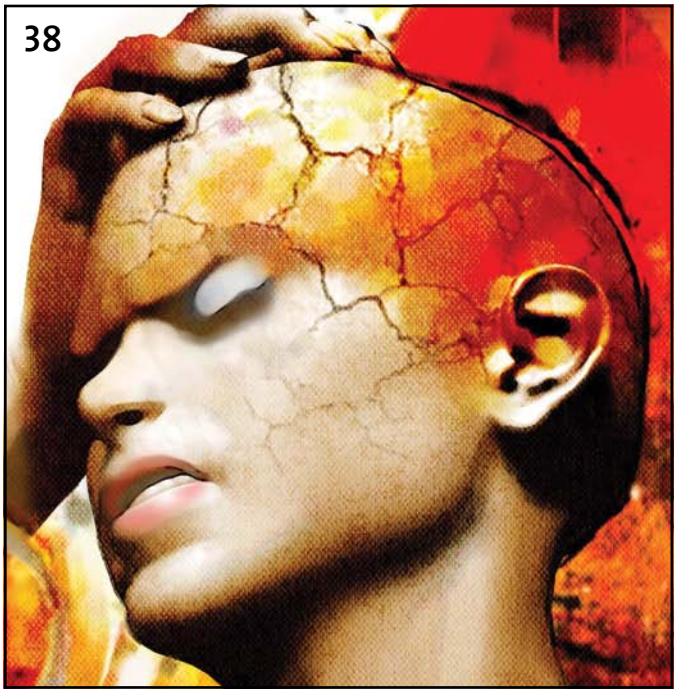
NEUROBIOLOGÍA

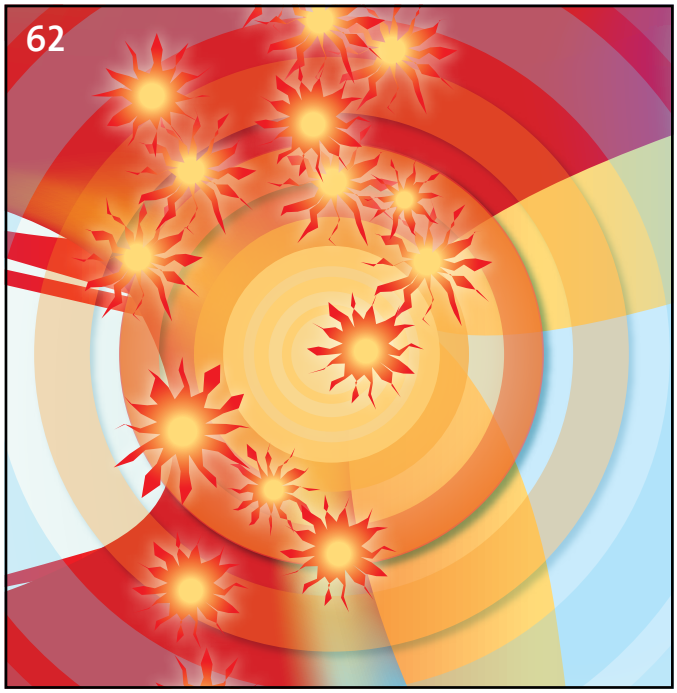
4 El origen del dolor
Da igual que la espalda se desgarre, la cabeza martillee o la pantorrilla quede agarrotada; el dolor nace siempre en el cerebro. Al tiempo que despierta sensaciones, sucumbe a la fuerza controladora de la mente.
Por Burkhart Bromm

14 Cuando el dolor persiste
Millones de personas en todo el mundo sufren dolor crónico. ¿Por qué se mantiene el malestar tras la cura de la lesión? ¿Qué sucede en el cerebro? ¿Puede evitarse?
Por Frank Porreca y Theodore Price

22 El dolor crónico
La glía se encarga del mantenimiento del sistema nervioso, pero sus cuidados pueden ir demasiado lejos. Tenerla bajo control podría aliviar dolores que los medicamentos actuales no calman. *Por R. Douglas Fields*

28 Nuevos analgésicos
Por Gregorio Valencia, Gemma Arsequell, Mònica Rosa, Raquel E. Rodríguez y Jesús Jiménez-Barbero





32 Dolor lumbar
Aunque no acabamos de conocer su etiología, han mejorado las opciones terapéuticas. A menudo, el poder curativo del propio cuerpo constituye el remedio más fiable. *Por Richard A. Deyo*

38 Causas de la migraña
Aunque persiste el debate sobre el origen de esta dolencia, los últimos hallazgos abren nuevas vías terapéuticas. *Por David W. Dodick y J. Jay Gargus*

TRATAMIENTOS

48 Combatir el dolor crónico
Nuevos hallazgos sobre las causas del dolor abren vías para el desarrollo de analgésicos más eficaces. *Por Stephani Sutherland*

54 Toxinas contra el dolor
Por Mark Peplow

56 Una toxina contra el dolor
Un analgésico, versión sintética de una toxina de caracol, se ha convertido en uno de los primeros fármacos de origen marino. *Por Gary Stix*

62 Nuevos analgésicos
Avances en el conocimiento de las células y moléculas que transmiten las señales de dolor proporcionan nuevas dianas farmacológicas para los analgésicos. *Por Allan I. Basbaum y David Julius*

70 Mejora de los analgésicos
La comprensión de los procesos químicos por los que operan la aspirina y el Vioxx puede conducir a analgésicos con efectos secundarios más leves. *Por Gary Stix*

74 Antidepresivos y dolor
Los antidepresivos podrían convertirse en los medicamentos ideales para mejorar la calidad de vida de los que sufren dolor crónico. *Por Juan Antonio Micó*

82 La psique como calmante
El dolor mantiene una íntima relación con las funciones cerebrales que gobiernan la conducta, las expectativas, la atención y el aprendizaje. *Por Howard L. Fields*

89 El efecto de la empatía
Por Ingrid Wickelgren

90 Acupuntura
La acupuntura es sana y alivia los dolores, afirman los partidarios de este método del Lejano Oriente. Mientras aumenta el número de pacientes que acude a este procedimiento alternativo, la medicina académica cuestiona su eficacia. *Por Susanne Kemmer*

El origen del dolor

Da igual que la espalda se desgarre, la cabeza martillee o la pantorrilla quede agarrotada; el dolor nace siempre en el cerebro. Al tiempo que despierta sensaciones, sucumbe a la fuerza controladora de la mente

BURKHART BROMM

EN SÍNTESIS

Sensación compleja

1 El dolor es más que una mera experiencia somática: suele acompañarse de emociones.

2 No existe un centro cerebral para el dolor: las regiones somatosensoriales corticales se encargan de recoger los datos esenciales del mensaje doloroso.

3 Además de con medicamentos, la experiencia del dolor se puede controlar de manera consciente, a través de la mente.

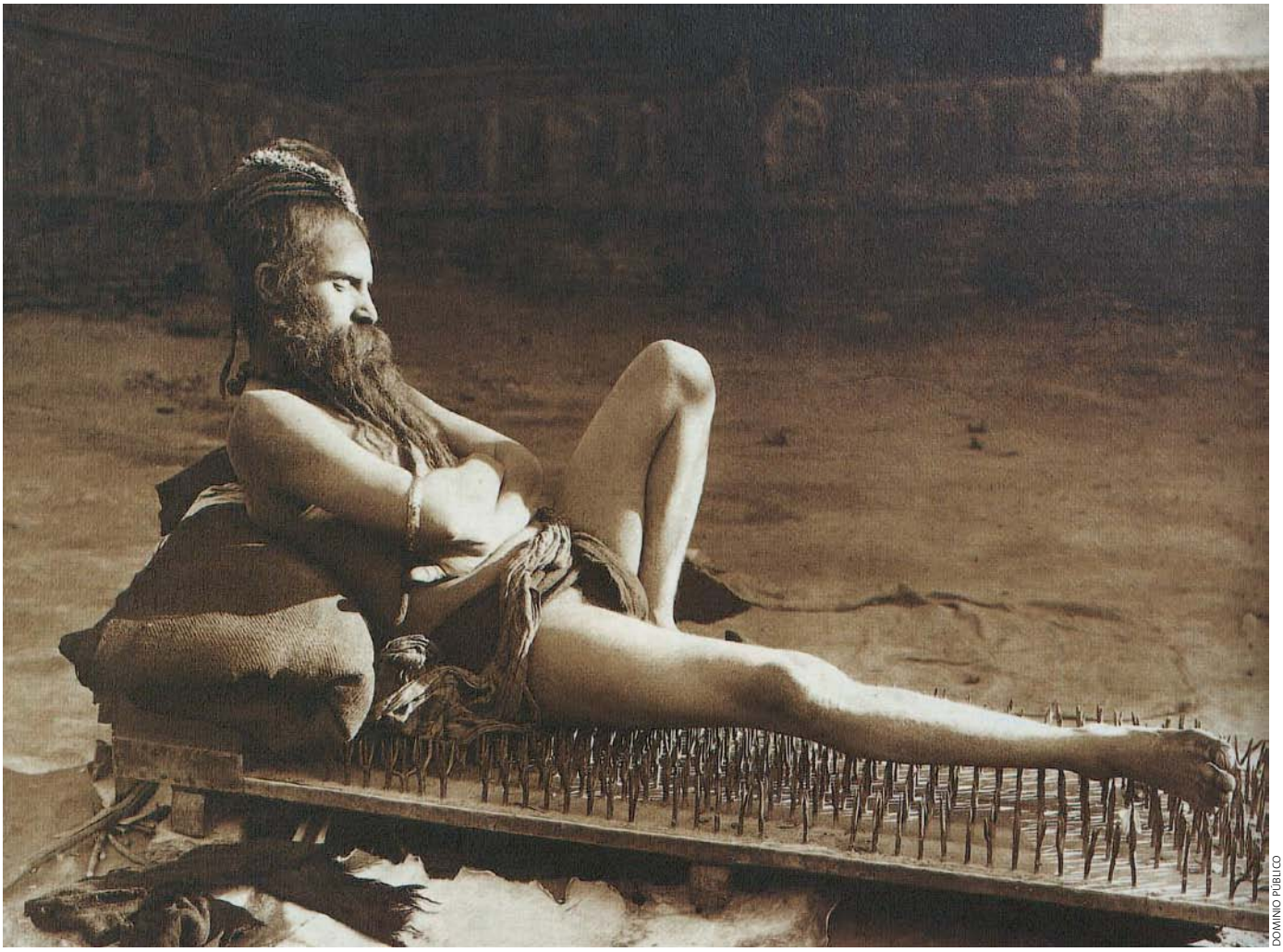
La nueva placa de la cocina vitrocerámica brilla con un color rojo chillón. Despierta la curiosidad del niño. Dispuesto a tocarla, acerca su manecita a la placa incandescente. «¡Ay!», exclama mientras la retira. El dolor le ha avisado. Las lágrimas no tardan en desaparecer, pero en su memoria se graban huellas permanentes de este encuentro doloroso: es muy probable que el pequeño jamás vuelva a colocar la mano sobre una placa incandescente. Sin embargo, no será esta la última experiencia parecida, pues el dolor, como la respiración y los latidos cardíacos, forman parte de la vida. Este «perro guardián y ladrador» de la salud, como lo llamaban los griegos de la antigüedad clásica, ataca en cuanto el organismo afronta un peligro, externo o interno, y nos obliga a tomar medidas inmediatas para combatirlo.

Semejante alarma corporal resulta imprescindible. Lo demuestra un experimento de la propia naturaleza: algunas personas no sienten ningún dolor debido a un defecto congénito de su sistema procesador. Al no percibir el daño corporal en su momento, deben aprender, con gran esfuerzo, a conocer los peligros. Sin embargo, el proceso de aprendizaje consciente o el redoblamiento de la atención puesta por los progenitores no suplen, en modo alguno, la percepción dolorosa. En general, estos sujetos fallecen, en la primera infancia, por lesiones, quemaduras, hemorragias internas o incluso apendicitis no diagnosticadas.

El dolor, tan importante para la vida, puede convertirla en un infierno. Basta con una pequeña cavidad en un diente para sufrir un martirio casi insoportable que acaba llevando al sillón del dentista incluso a los más reacios. No tiene nada de extraño, pues, que los sanadores se hayan ocupado, desde siempre, no solo de calmar el dolor sino, además, de averiguar su origen. La ciencia se enfrenta a un gran obstáculo; de manera análoga a la angustia, la tristeza o la felicidad, el dolor es una sensación emocional y, en consecuencia, subjetiva, difícil de caracterizar por sus rasgos externos. De hecho, la magnitud de un traumatismo no dice mucho sobre la intensidad del dolor. Así se explica que, en el fragor del partido, un futbolista apenas sienta una fractura del hueso nasal, mientras que el más mínimo agujero dental puede convertirse en un suplicio permanente e intolerable en la quietud de la oficina. Por último, hay personas que sufren dolores intensísimos sin ninguna causa somática conocida.

¿Qué es entonces el dolor? Desde luego, se parece más a un estado sensorial que a un fenómeno fisiológico con una clara explicación de causa a efecto. Por un lado, el dolor suele acompañarse de emociones como la angustia, la duda o incluso la alegría. Por otro, el estado de ánimo influye en la intensidad de su percepción. Quien ríe se olvida, al menos por un momento, de su pena. Puesto que los sentimientos se originan en el cerebro, reside allí también, en el caso del dolor, la clave para una mejor comprensión de este fenómeno y la elaboración de nuevos tratamientos.

Gracias a los experimentos con animales anestesiados conocemos bastante bien las primeras



DOMINIO PÚBLICO

CONTROL MENTAL
El faquir es capaz de controlar la duración e intensidad del dolor gracias a su corteza prefrontal.

estaciones que recorre el estímulo doloroso por el cerebro. El cambio en la actividad de los nervios periféricos y de la médula espinal se mide a través de electrodos implantados. Como la alarma dolorosa se ocupa de vigilar todo el organismo, sus sensores, las fibras nociceptivas, se extienden por los órganos y llegan hasta la piel. Una pequeña lesión o incluso la falta pasajera de aporte de oxígeno son suficientes para activar los sensores.

Las fibras nerviosas nociceptivas penetran en la médula espinal a través de la raíz posterior. Dentro de la médula se cruzan de lado y hacen escala, a veces múltiple, en las neuronas de proyección que alcanzan el tálamo. Esta estructura del diencéfalo constituye la «puerta del cerebro». Desde el tálamo, las fibras nerviosas se dirigen hacia distintas regiones del cerebro que, por su efecto sobre la corteza, abren a la consciencia el dolor y muchas otras sensaciones (tacto, calor o frío).

Estas informaciones corporales también suben al tálamo a través de las fibras nerviosas somatosensoriales, provenientes de las neuronas nociceptivas, entre otras. Habida cuenta de que todos los nervios somatosensoriales se cruzan de lado en la médula espinal, los mensajes táctiles, nociceptivos y térmicos se proyectan de manera especular en los hemisferios cerebrales contralaterales al estímulo. Ciertas regiones especializadas, las áreas somatosensoriales primaria (SI) y secundaria (SII), de la corteza del hemisferio derecho procesan las señales del hemicuerpo izquierdo; las áreas correspondientes del hemisferio izquierdo, las del hemicuerpo derecho.

La transmisión del dolor tiene, no obstante, otra peculiaridad. Nos explica por qué el dolor abdominal se siente de forma distinta del generado por una placa calorífica incandescente. El dolor abdominal es conducido por las fibras C, neurofilamentos delgadísimos que vehiculan sobre todo señales, cuya velocidad corresponde, en el mejor de los casos, a medio metro por segundo. Su actividad desencadena, en el cerebro, un dolor difuso, ardiente y muy molesto, bastante difícil de localizar. Las fibras Aδ, unas 10 veces más rápidas,

El magnetoencefalograma

Quien pretenda aclarar el dolor, debe mirar bajo la caja craneal, pues ahí se inicia esta sensación torturante. Durante mucho tiempo, la ciencia no pudo superar esta frontera. Pero ahora los procesos neuronales del cerebro se dejan observar, a través de distintos métodos, desde el exterior sin ocasionar daño alguno al probando.

Un método clásico es el electroencefalograma (EEG), que mide las corrientes eléctricas cerebrales. De manera metafórica, diríamos que espía el lenguaje de las neuronas que se comunican a través de impulsos eléctricos. Cuando las áreas de relevo de la corteza cerebral procesan las señales aferentes, se activan al mismo tiempo otras asociaciones neuronales mayores; mediante la aplicación de electrodos en el cuero cabelludo, se registra la actividad eléctrica de estas columnas corticales de 1 milímetro de grosor y 5 milímetros de longitud. Para elaborar un mapa funcional del cerebro se reparten 64 o, aún mejor, 128 electrodos por todo el cráneo. A partir de las señales de los diferentes puntos se elabora un programa computarizado para saber dónde y cuándo ha surgido la actividad cerebral.

La cartografía cerebral con el EEG adolece, sin embargo, de una limitación: carece de una buena resolución espacial. La culpa la tienen los electrólitos del líquido cefalorraquídeo y la sangre, que interfieren con las señales eléctricas neuronales y las falsean. En cambio, los campos magnéticos acompañan al material conductor de la corriente y apenas se alteran. En realidad, los campos que rodean cada grupo neuronal son muy pequeños —cerca de una cienmillonésima parte del campo magnético terrestre, de por sí muy débil—, pero se pueden visualizar. Para ello se refrigeran los magnetómetros, con sus 31 canales de medición, hasta –265 ºC, temperatura que permite aprovechar la superconducción para obtener una medición sin apenas pérdidas y levantar un mapa del cerebro según la actividad magnética. La combinación de los dos métodos resulta aún más exacta. Como los campos magnéticos son perpendiculares a las corrientes eléctricas, se obtienen datos complementarios en las distintas direcciones. Con un programa informático especial se calcula qué estructuras cerebrales participan en el dolor o en otras tareas cognitivas.

CORTESÍA DE BURKHART BROMM

ACTIVIDAD CEREBRAL Los magnetómetros superconductores registran los campos magnéticos procedentes de la cabeza, con una separación de 2 centímetros, y calculan así las regiones cerebrales activas.

determinan una sensación de dolor instantáneo, como un pinchazo, de fácil localización. Las fibras Aδ excitadas inducen, además, un reflejo de huida, que nos lleva a retirar cuanto antes de la zona de peligro la parte afectada del cuerpo.

No es la mano, es el cerebro

¿Por qué la información neuronal nos lleva a percibir algunas veces el dolor de forma intensa y otras sucede lo contrario? ¿Por qué el futbolista no se da cuenta de su grave lesión hasta el pitido final? Para responder a estas preguntas, no basta con medir la actividad de las vías nerviosas de la periferia y de la médula espinal. Al cortarnos un dedo, sentimos dolor, pero esta sensación solo se produce cuando los impulsos de las neuronas han alcanzado el cerebro y este los ha procesado.

Así se explica el denominado dolor del miembro fantasma, que aflige a muchas personas amputadas. Los afectados siguen notando la parte del miembro extirpada y la sensación resulta, a menudo, torturante. Los experimentos con animales no permiten examinar la compleja interacción entre las distintas regiones del cerebro durante la elaboración consciente del dolor. Por un lado, la rata no puede indicar cuánto dolor siente. Por otro, la ley prohíbe experimentos cruentos con animales despiertos; durante la anestesia, el objeto de la exploración, a saber, la percepción del dolor, desaparece.

Los centros de conexión del tálamo representaron durante mucho tiempo un terreno desconocido en el campo del dolor. Sin embargo, la técnica moderna posibilita un estudio del cerebro, desde el exterior, a través del cráneo. Los investigadores pueden hoy seguir los procesos neuronales del cerebro con una precisión de milímetros y milisegundos, a través de métodos de formación de imágenes incruentos, como la magnetoencefalografía (MEG), sin necesidad de implantar electrodos. Se trata de un gran avance: se puede explorar a la persona despierta, quien a su vez describe con palabras sus sensaciones y comunica, por ejemplo, la intensidad con la que percibe un estímulo doloroso.

Mas, para ello, se necesita inducir el dolor. A tal efecto, nuestro grupo de investigación ha aplicado un láser de infrarrojos con el que se pueden generar breves impulsos de calor en cualquier lugar de la piel sin que el paciente lo note, lo vea o lo escuche. Estos impulsos producen un dolor punzante y ardiente. (En estos experimentos se aplican impulsos suaves, que no atormentan ni inquietan a los probandos.)

Asomándose a la tierra desconocida

Los sujetos que participaron en nuestro experimento recibieron, en primer lugar, un impulso de láser en el dorso de la mano izquierda. El mensaje doloroso debía ser transmitido hasta la médula espinal a través de las fibras Aδ; dentro de la médula, cambiaría de lado (se pasaría al lado derecho) y, por último, alcanzaría las áreas somatosensoriales de la corteza cerebral derecha. Si el recorrido del nervio, desde la mano hasta el cerebro, midiera un metro y la velocidad de conducción fuese de 14 metros por segundo, para transitarlo se necesitarían, como mínimo, 70 milisegundos. Durante este intervalo no se aprecia ningún cambio en la actividad MEG. Luego, sin embargo, aparecen señales claras; las más nítidas surgen unos 100 milisegundos después del estímulo doloroso. A continuación se establece una pausa pasajera y relativa, hasta que vuelve a intensificarse la actividad y se comprueba que otras regiones del cerebro se han ocupado de procesar el impulso caliente.

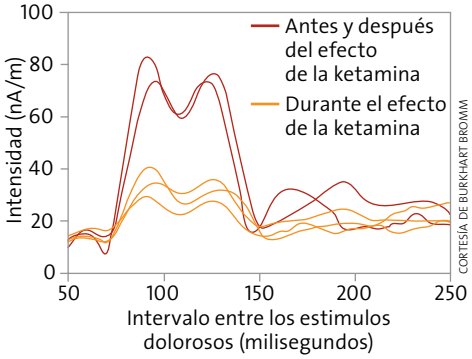
Con la simple medición de las corrientes cerebrales y campos magnéticos no podemos conocer todavía la procedencia exacta de estas señales. No obstante, la técnica moderna puede resultar útil. Mediante programas informáticos, que incluyen en sus cálculos la morfología de cada cerebro, se puede localizar la primera onda de actividad que, como es de esperar, se sitúa en la parte más externa de la corteza, en las áreas de asociación somatosensorial secundaria. La sorpresa viene ahora: aunque solo se estimule la mano izquierda, no se activa únicamente el hemisferio derecho, sino que se excitan simultáneamente las áreas correspondientes de ambos hemisferios cerebrales. Hasta llegar al tálamo, el dolor sigue un trayecto unilateral, como se ha demostrado en otros experimentos. Sin embargo, en la corteza somatosensorial, el estímulo se torna, por primera vez, bilateral. ¿Esconde esto algún sentido o propósito? El encéfalo necesita activar las áreas cerebrales correspondientes de ambos lados para comparar la señal e inferir, por ende, de qué mitad del cuerpo ha surgido el dolor.

En un experimento ulterior aplicamos estímulos calientes sobre la frente, el brazo, la mano, la pierna y el pie; llegamos a resultados bastante similares. El cerebro siempre procesa el mensaje doloroso en dos áreas que guardan correspondencia. En función de la parte del cuerpo estimulada por el láser, los centros de máxima excitación de la corteza somatosensorial secundaria se van desplazando. Las relaciones de vecindad se mantienen, sin embargo, constantes; cuando se esti-

ISTOCK / TECHNOTR

FÚTBOL EXPLOSIVO
Solo con mirarlo produce dolor. Sin embargo, el ardor puesto en el lance constituye uno de los analgésicos más potentes.

SIN CONSCIENCIA NO HAY DOLOR
Durante la anestesia con ketamina, desaparece la actividad inductora de dolor de la corteza somatosensorial. Por eso, no notamos el bisturí del cirujano.



mula, por ejemplo, el pie o la pierna, las regiones que responden del SII se encuentran adyacentes. Cada región corporal se halla representada a la manera de mapa en el cerebro; la información neuronal correspondiente de la periferia procede, sobre todo, de las fibras Aδ. Precisamente por eso, el lugar del dolor se puede localizar de forma consciente.

Este principio de la ordenación espacial, o somatotopia, se da también en otras regiones del cerebro, como la corteza motora. No tiene ninguna rigidez, sino que puede modificarse, principalmente a través del ejercicio. Así, un violinista, que lleve muchos años tocando y moviendo con precisión los dedos de su mano izquierda, no solo muestra una mayor representación de estos en el cerebro, sino también una delimitación más nítida de las áreas correspondientes.

Modificación de la ordenación espacial

El dolor crónico de una región corporal desfigura la ordenación. La región somatosensorial aumenta y se desplaza. La representación del dorso de un paciente con lumbago se extiende a las zonas vecinas, sobre todo a la del miembro inferior. Por un mismo principio: cuanto mayor es la región cortical, más sensible al dolor resulta la zona afectada. Y cuanto más marcada está la somatotopia, más fácil resulta comunicar al médico dónde duele.

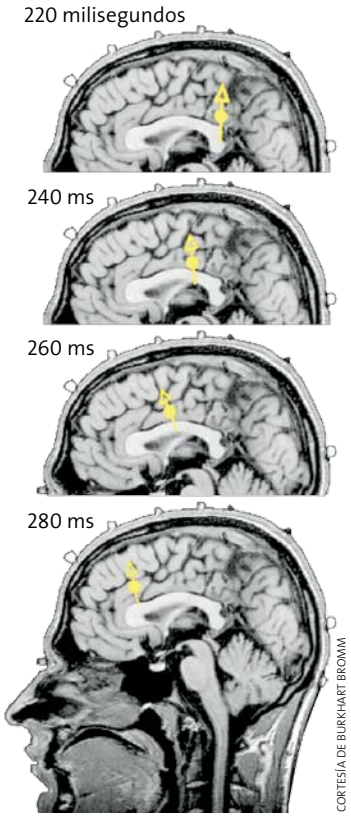
¿Qué importancia tienen estos resultados para el conocimiento del origen del dolor? Está claro que los datos esenciales del mensaje doloroso se recogen en las regiones corticales somatosensoriales y desde ahí se abren a la consciencia, es decir, se sabe dónde, cómo y con qué intensidad duele.

Pero tal discriminación sensorial, así se denomina este procesamiento del dolor, puede modificarse por el grado de vigilia o «atención» del cerebro. De eso se aprovecha el anestesista, al amortiguar el estado de vigilia del paciente con hipnóticos o incluso hacerle perder el conocimiento durante la anestesia general. El dolor desaparece, lo mismo que la consciencia. En colaboración con el Centro de Anestesia de la Clínica Universitaria de Hamburgo hemos analizado, por medio de la MEG, las alteraciones neuronales que suceden durante la anestesia. Hemos comprobado que la actividad de las áreas somatosensoriales corticales se halla controlada por regiones de la corteza que regulan la vigilia. Así, mientras los probandos se encontraban bajo una anestesia profunda, el estímulo doloroso apenas producía señales en las regiones correspondientes de SII. Sin embargo, pocos minutos después de despertar, recobraban la actividad neuronal y, con ella, la sensibilidad al dolor.

Durante la anestesia se bloquean, pues, las áreas corticales secundarias, si bien el bisturí del cirujano sigue desencadenando impulsos que viajan por las fibras nerviosas nociceptivas y alcanzan el cerebro, a través de la médula espinal. Los impulsos ocasionan la respuesta característica que acompaña al dolor: reflejos musculares, sudoración, vómitos, descenso de la presión arterial, variaciones de la frecuencia cardíaca y de la perfusión local. También durante la anestesia se transmite el mensaje doloroso, que activa diversas estructuras cerebrales. Lo que ocurre es que el cerebro se muestra incapaz de elaborar dichas informaciones y transformarlas en una percepción, pues las regiones somatosensoriales de la corteza se encuentran desconectadas. En otras palabras, está cerrada la puerta para la percepción consciente del dolor.

Por propia experiencia, sabemos que esta sensación trasciende la mera experiencia somática y sensorial. El componente aversivo-emocional, es decir, las sensaciones que acompañan al dolor, importa bastante más que el dónde, cómo y con qué intensidad. Este componente no siempre ha de ser negativo. Muchas mujeres acaban describiendo los dolores del parto como una experiencia emocional positiva. La alegría por el bebé hace soportable las molestias durante el parto. De todas maneras, el dolor resulta en muchas ocasiones torturante, genera una sensación de amenaza, induce angustia y cambia el estado de ánimo; todas estas emociones represivas explican por qué la vida del paciente dolorido se convierte en un infierno.

MIGRACIÓN POR EL CÍNGULO
La circunvolución cingular, alojada encima del cuerpo calloso (*blanco*), confiere el componente emocional del dolor. Las flechas amarillas indican que la onda de excitación emigra de atrás hacia delante.



El sistema límbico ocupa un lugar esencial en la vida de los sentimientos. En esta región cerebral, filogenéticamente muy antigua e íntimamente emparentada con el rinencéfalo, nacen sensaciones como el hambre, la sed, la ira, la angustia, la alegría y el amor. Aquí se origina también la característica torturante del dolor. La actividad de las porciones posteriores del cíngulo, una parte del sistema límbico situada justo encima del cuerpo calloso, se incrementó unos 220 milisegundos después de «causar dolor» con el láser a nuestros probandos en un punto cualquiera del cuerpo. Luego, la onda de excitación emigró. En el transcurso del procesamiento del dolor, el punto de la actividad cingular se desplazó hacia las porciones centrales y anteriores y se extinguió, a los 300 milisegundos, en el lóbulo frontal.

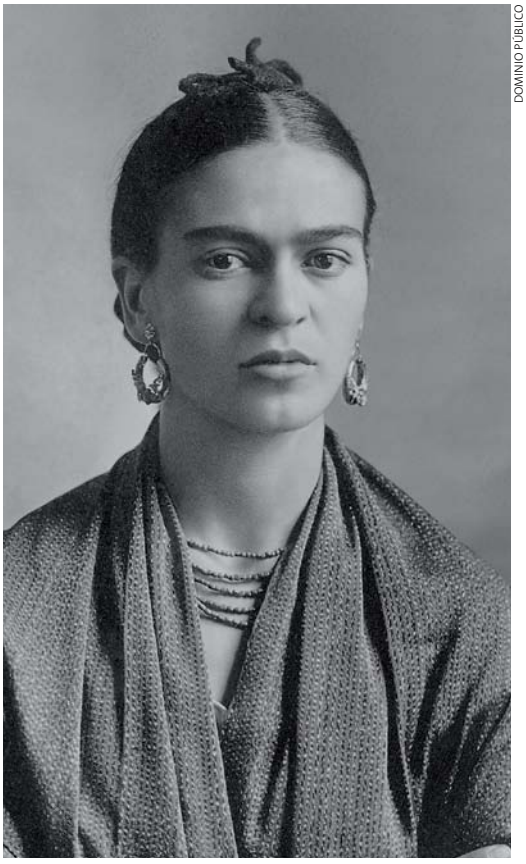
¿Dolor o tortura?

¿Qué supone todo esto para la experiencia dolorosa? Los datos neuroanatómicos de distintas investigaciones con humanos y animales han aclarado el tema. La circunvolución cingular posterior presenta una comunicación neuronal con la corteza parietal y resulta determinante para la captación y el reconocimiento de los estímulos aversivos. Dicho de otra manera, la señal proveniente del sistema somatosensorial recibe aquí su sello emocional.

Las caricias las experimentamos como agradables y gratas, mientras que el dolor lo vivimos como un suceso desagradable y penoso. Las vías nerviosas de las porciones anteriores del cíngulo se dirigen a la amígdala y al hipotálamo, que evalúan el estímulo y lo califican. En función del resultado obtenido, estas regiones regulan y coordinan la conducta corporal posterior: por un lado, se inicia la reacción motora al dolor, cual es la retirada o la huida; por el otro, la parte anterior del cíngulo desencadena reacciones vegetativas. Rompemos a sudar, el corazón se acelera, nos sube la presión arterial, sentimos náuseas y notamos esa sensación tan característica del dolor intenso.

No existen en el cerebro ningún centro del dolor. Antes bien, esa sensación proviene de una interacción compleja de diferentes regiones cerebrales, responsables de cada uno de sus aspectos. Como el estímulo doloroso solo se transforma en una tortura una vez el sistema límbico lo ha procesado, ya durante los años sesenta del pasado siglo los médicos trataron de controlarlo, si bien de forma bastante primitiva. En aquella época se seccionaban en el quirófano las comunicaciones neuronales entre el lóbulo frontal y el cíngulo de los individuos con dolores crónicos. El resultado era moderadamente favorable: los pacientes seguían sufriendo dolores, pero menos desagradables y molestos.

Este mismo efecto, aunque mediado por una vía mucho más suave, lo poseen las principales armas para el tratamiento del dolor: la morfina y sus derivados sintéticos modernos, los opiáceos. En estudios combinados de electroencefalografía y magnetoencefalografía se ha demostrado que dichos medicamentos despliegan también su efecto analgésico, entre otras, sobre las áreas cerebrales de la emoción, en particular sobre las porciones posteriores del cíngulo. En esta región, la actividad cerebral inducida en los probandos mediante el impulso caliente del láser disminuyó de manera notable bajo el efecto de los opiáceos. No se apreció ninguna señal procedente de las regiones anteriores. Al parecer, la parte posterior de la circunvolución cingular controla, en combinación con las regiones de la corteza parietal, la actividad de la región vecina y evita, con ello,

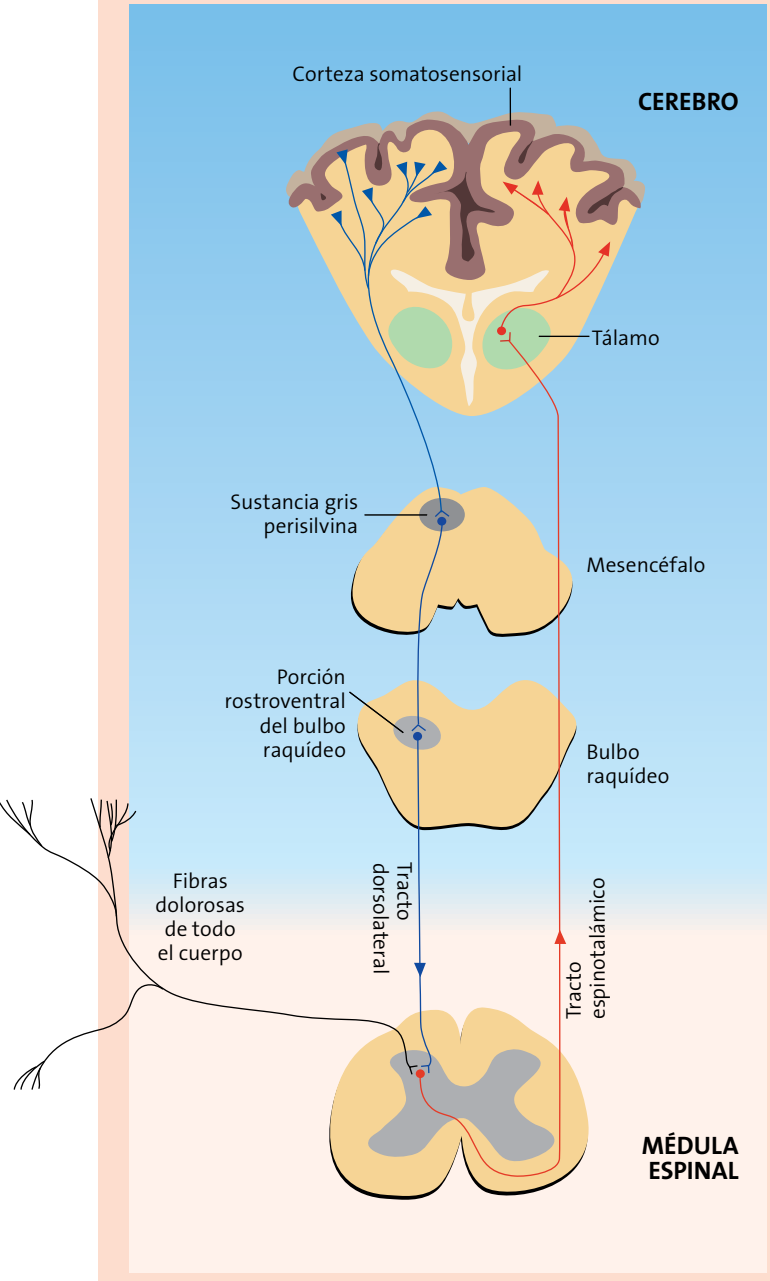


DOMINIO PÚBLICO

EL DOLOR EN EL ARTE
«Pintaba mi propia realidad», afirmaba Frida Kahlo. Esta artista mexicana sufrió dolores intensísimos durante años a raíz de un accidente de autobús que le produjo una lesión en la columna vertebral.

Sistema analgésico endógeno

El anestesista Henry K. Beecher (1904-1976) realizó un descubrimiento asombroso durante la Segunda Guerra Mundial. Solo un tercio de los heridos que llegaban a su hospital de campaña solicitaba morfina para combatir el dolor. A su regreso a la vida civil, Beecher examinó a un grupo de enfermos recién operados. A pesar de que sus heridas presentaban el mismo tamaño, se quejaban de mucho más dolor: hasta el 80 por ciento solicitaba un analgésico opiáceo. ¿Por qué, si la herida era muy parecida, había tanta diferencia en la sensación de dolor? En 1973 se obtuvo la respuesta. John C . Liebeskind (1935-1997), experto en la investigación del dolor, desconectó la sensación dolorosa de los gatos tras estimular, con una corriente eléctrica, la sustancia gris perisilvina, una región mesencefálica. Una vez concluida la estimulación eléctrica, el efecto persistía durante una hora. Dedujo que el propio cuerpo producía sustancias supresoras del dolor. Unas sustancias que debían parecerse a la morfina, pues cuando se administraba naloxona, un compuesto que bloquea el efecto de los opiáceos, la anestesia eléctrica desaparecía. Dio en la diana. En el decenio de los setenta se identificaron los analgésicos propios del cuerpo, las encefalinas.



THOMAS BRAUN

Hoy se sabe que la sustancia gris central es el núcleo de conexiones del sistema analgésico. En circunstancias normales, sus neuronas liberan transmisores inhibidores de manera constante e impiden que el bulbo raquídeo, situado en la profundidad, y el tracto dorsolateral que desciende, desde ahí, por toda la médula espinal produzcan encefalinas; el conmutador del sistema analgésico corporal se encuentra, por decirlo de alguna manera, inactivo.

Es el estímulo doloroso el que activa la palanca del conmutador, de acuerdo con el principio de inhibición de la inhibición. Cuando nos clavamos, andando, una esquirla de vidrio, la señal asciende, a través de las vías pertinentes, por un lado hasta la corteza, donde se hace consciente en forma de dolor, y, por otro, a la sustancia gris perisilvina. Ahí, el estímulo doloroso inhibe las neuronas inhibitorias, con lo que el sistema analgésico se puede poner en marcha: el bulbo raquídeo y las terminaciones nerviosas del tracto dorsolateral liberan encefalina y frenan, de este modo, el impulso doloroso a su llegada a la médula. Por eso, el pisotón del cristal produce, en un primer momento, un dolor intenso, pero luego desaparece con bastante rapidez.

En cierto modo, esta señal facilita la supervivencia. Los estímulos dolorosos mantenidos exigen una atención extrema y agotan la capacidad cerebral. Una lesión grave nos dejaría casi paralizados, en un momento en el que es necesario huir enseguida de la zona de peligro. Ante estas situaciones de emergencia, el estrés activa el sistema supresor del dolor y libera encefalinas analgésicas. Esta es la razón por la que los heridos de guerra que llegaban del campo de batalla se mostraban tan resistentes al dolor, según observó Beecher. Aún más importante parece el segundo cometido del sistema analgésico endógeno: suprime la descarga neuronal persistente de los receptores del dolor e impide, de este modo, que esa sensación se grabe en la memoria y se cronifique.

SUBIDA Y BAJADA

Los estímulos dolorosos de todo el cuerpo llegan hasta el cerebro a través de las vías nerviosas ascendentes (*rojo*). Sin embargo, al mismo tiempo, se activa el sistema analgésico (*azul*) que suprime el dolor.

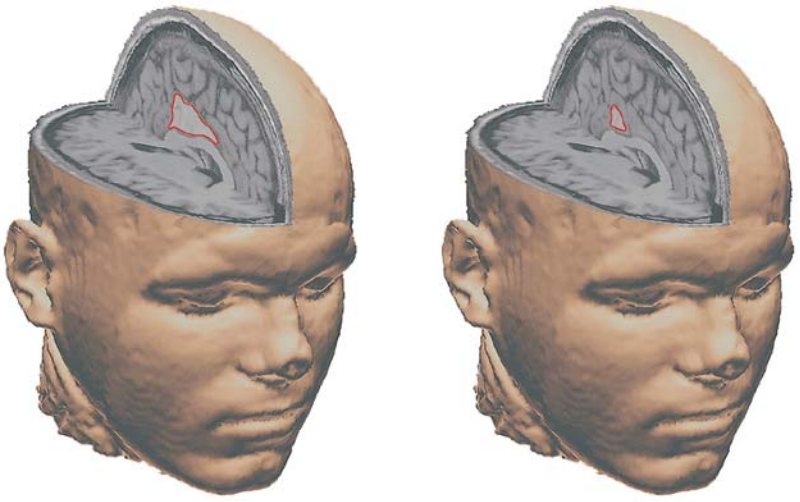
que se desencadenen determinadas reacciones defensivas. Por lo demás, el propio cerebro produce sustancias muy parecidas a la morfina. Nos referimos a las encefalinas, que desempeñan un papel esencial en la supresión del dolor corporal.

El faquir con voluntad de hierro

La experiencia del dolor no solo puede controlarse con medicamentos, sino también de forma consciente y voluntaria, por así decirlo, con la fuerza del pensamiento. El faquir nos ofrece un ejemplo paradigmático. Se inflige dolor de forma voluntaria, pero es capaz de controlar su duración e intensidad. A través de esta sensación de control logra incrementar la tolerancia al dolor y, para asombro de los espectadores, se tumba sobre un tablón lleno de clavos. Sin embargo, si en un momento, en el que estuviera despistado, le pinchara alguien con un clavo, gritaría.

La capacidad para controlar el dolor de forma consciente se la debe el faquir a su corteza prefrontal. Esta región del cerebro ha aumentado muchísimo a lo largo de la evolución humana. El lóbulo frontal se comunica de manera directa y a través de vías recíprocas (reciben información y envían el resultado de su procesamiento) con el centro sensorial, el sistema límbico y, sobre todo, con el cíngulo. Asimismo, entabla un contacto estrecho con las áreas motoras y sensoriales de la corteza y con la región medial del tálamo. Esta misma variedad de conexiones se refleja en sus cometidos. Quizás, el más importante radique en la evaluación de la intensidad de las emociones para contenerlas, en caso de necesidad. Los déficit funcionales del lóbulo frontal, donde se asienta la personalidad, producen desinhibición, imprudencias y una estimación irreal de lo propio. Las personas afectadas se comportan de forma desinhibida e inadecuada en muchas situaciones. Se ven literalmente superadas por sus sentimientos y se comportan, unas veces, de manera ridícula y otras, agresivas.

La corteza prefrontal cumple, además, una función reguladora de primer orden en el dolor. Sus vías nerviosas y, sobre todo, sus comunicaciones frontocingulares dirigen la atención hacia el episodio doloroso y examinan qué significado encierra para el organismo. Para ello, el lóbulo frontal compara el mensaje doloroso que proviene de la circunvolución cingular con otras informaciones procedentes del sistema sensorial.



CORTESÍA DE BURKHART BROMM

EL PODER DE LA ADORMIDERA
La morfina, que antes se extraía de la adormidera, aminora la actividad (*rojo*) inductora de dolor en el sistema límbico.

No obstante, el estado de ánimo, los recuerdos de episodios dolorosos previos y el sentimiento también circulan con la información anterior. El lóbulo frontal, en virtud de los datos precedentes, decide qué medidas tomar (por ejemplo, ingerir una aspirina). En otras ocasiones, no se requiere nada más: según la importancia que la corteza prefrontal conceda al dolor, puede reforzarlo o amortiguarlo activando el sistema analgésico propio. ¿Recuerda usted el ejemplo citado del futbolista con la fractura del hueso nasal? El que esta persona apenas sintiera un traumatismo importante se debe únicamente a que su cerebro se hallaba ocupado en el lance y no prestaba, como es natural, ninguna atención al dolor.

Nuestro grupo ha logrado apuntalar esta tesis neurofisiológica. Cuando se le pide a un probando que resuelva una complicada tarea de cálculo, la actividad cingular inducida por el impulso del láser disminuye considerablemente. Además, siente mucho menos dolor, pese a que el estímulo es idéntico. ¿Podría servir la distracción como sucedáneo de la morfina? ¿Por qué no? Algunas terapias alternativas contemplan el vasto influjo de la psique sobre el episodio doloroso y explican al paciente cómo controlar mejor el dolor con la fuerza de la mente.

El pobre marinero

Para recopilar lo expuesto, podemos recordar la vieja historia de un marinero. Hace tiempo, los dientes se extraían sin anestesia. Cuenta la leyenda que un marinero soportaba mucho mejor la intervención dental si sus compañeros aferraban los dedos de su mano sobre la llama de una vela. Sean o no patrañas de los hombres de mar, esta

medida no carece de sentido. Sin duda, el marinero también notó dolor en los dedos, pero conocía su causa, por lo que le parecía mucho menos peligroso, lo que enmascaraba el difuso dolor originado por la extracción.

En general se puede decir que todo dolor agudo, bien localizado, del que conozcamos su origen y su importancia, desaparece y se olvida con mayor facilidad. Sin embargo, ese perro guardián de la salud a menudo ladra cuando el peligro ya se ha esfumado. La naturaleza torturante se puede independizar y trocar en una compañía permanente. Al igual que sucede con las palabras, que vamos aprendiendo sin cesar, el estímulo doloroso sostenido se graba en nuestras circunvoluciones cerebrales y se transfigura en una memoria de dolor. Nuestro grupo ha investigado también qué sucede en el cerebro cuando el dolor se cronifica.

Una apoplejía del tronco cerebral leve irritó, en uno de nuestros pacientes, algunas vías del dolor que transmiten las señales somatosensoriales del miembro inferior izquierdo. Debido a la lesión, las neuronas emitían impulsos erróneos que se percibían como si procedieran de la región representada, es decir, del miembro inferior izquierdo. Esta descarga permanente no resultó inocua. Al cabo de un año, el afectado manifestaba una sensibilidad extraordinaria al dolor en la pierna y en el pie izquierdos. Cuando se ponía los calcetines, ese levísimo contacto le producía dolores urentes y mantenidos. ¿Cómo pudo establecerse esta alodinia? Exploramos al sujeto inmediatamente después del ictus, así como un año más tarde. La solución del problema nos la dio la MEG. Durante la primera prueba, los estímulos táctiles se proyectaron justo en el lugar que les corresponde, a saber, en la región somatosensorial del pie, pero un año después se había establecido una nueva proyección que se encaminaba desde el tálamo directamente hacia la circunvolución cingular posterior.

Reorganización funesta

Sin duda, la emisión constante de señales de la región dañada había inducido un cambio en las comunicaciones cerebrales y abierto vías nerviosas, que todos poseemos, pero que habitualmente no utilizamos. Tales transformaciones neuroplásticas determinan, en última instancia, una sensibilización del sistema somatosensorial; en virtud de la misma, los estímulos táctiles cotidianos, que en condiciones normales ni siquiera percibimos, producen de repente un dolor insoportable. Estas falsas percepciones constituyen un signo característico de que el mensaje nociceptivo ha llegado a la memoria del dolor.

Existe un dicho alemán que reza: «Un indio no conoce el dolor». No solo es absurdo, sino también peligroso. Los impulsos nerviosos constantes de una región dolorida del cuerpo inducen transformaciones cerebrales con secuelas graves y la cronificación del proceso. Sin embargo, si se trata a tiempo, el dolor no deja ninguna huella en la memoria.

Una vez que dicha sensación ha quedado grabada en el sistema nervioso, el tratamiento se torna muy complicado. Entre los pacientes con dolor crónico, el elemento desencadenante original (por ejemplo, un prolapso de un disco intervertebral) puede haber desaparecido mucho tiempo antes y, a pesar de ello, el perro guardián no cesa de ladrar. El dolor se ha desacoplado de su causa y lleva, por así decir, vida propia. Afortunadamente, el cerebro se puede modular hasta edades avanzadas; las propias alteraciones neuroplásticas llegan a revertir.

Con todo, en este caso, los medicamentos ya no sirven. Los dolores crónicos responden, a menudo, mucho mejor a la psicoterapia. La investigación auxiliada por técnicas de neuroimagen ha revelado por qué la sensación de dolor y el estado anímico se encuentran tan íntimamente relacionados. Todos los sistemas corporales que inhiben o refuerzan el dolor se hallan sometidos al control del cerebro y, en consecuencia, de la consciencia. En otras palabras, disponemos de un arma en nuestra cabeza, pues con el pensamiento podemos regular la vivencia dolorosa de forma consciente. El sujeto con ictus deberá, en última instancia, interrumpir las nuevas comunicaciones neuronales establecidas entre el tálamo y el cíngulo. Los dolores no desaparecerán de inmediato, pero no resultarán tan atormentadores. Una posibilidad sería contemplar el ardor del pie de una manera más racional, distanciándose mentalmente.

Burkhart Bromm *es director emérito del Instituto de Fisiología de la Clínica Universitaria de Hamburgo-Eppendorf.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 6

Para saber más

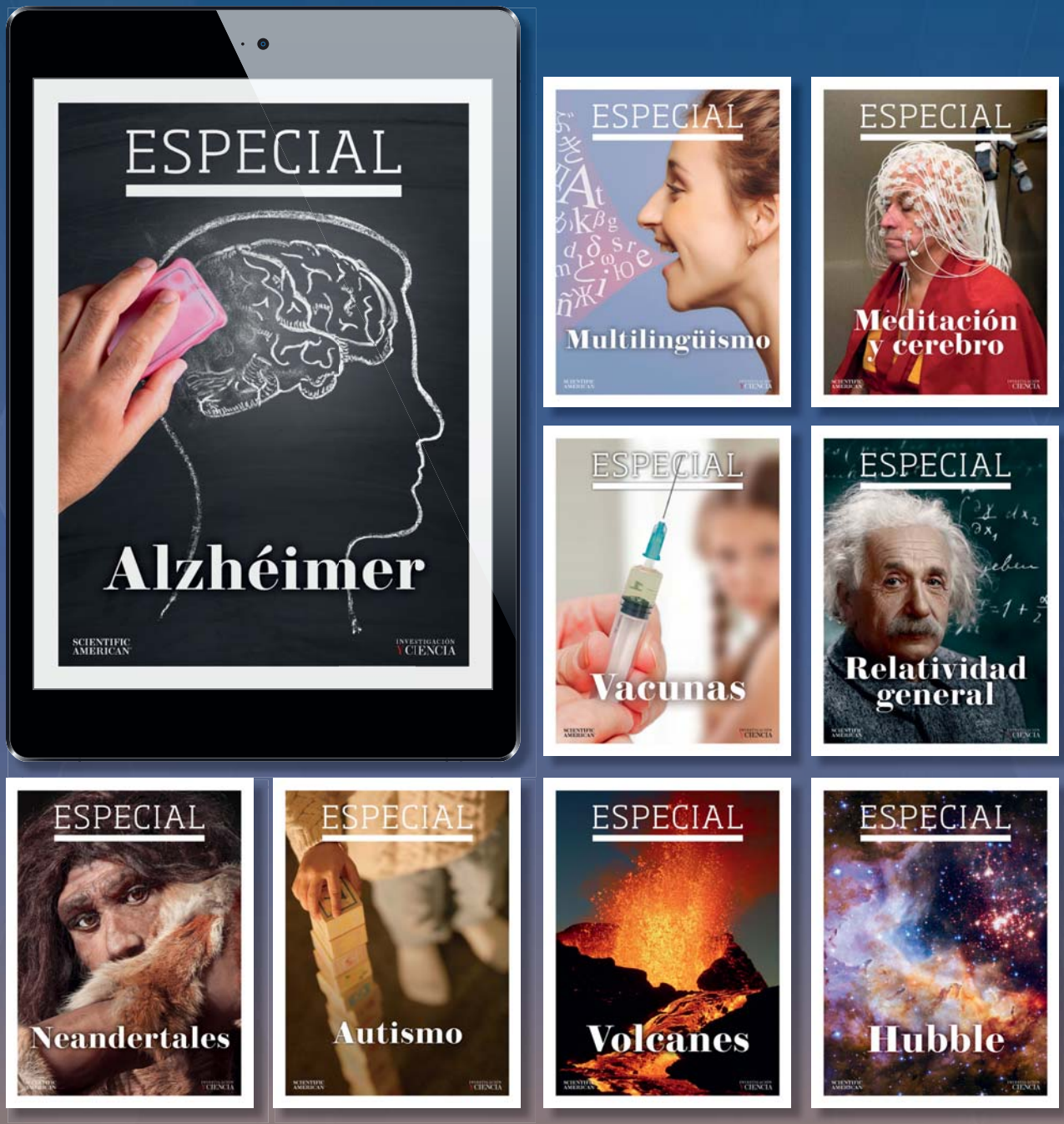
Nervous system plasticity and chronic pain. J. Sandkühler, B. Bromm y G. Gebhardt. Elsevier, Amsterdam, 2001.

Handbuch Chronischer Schmerz. U. Egle, S. Hoffmann, A. Lehmann y W. Nix. Schttauer Verlag, Stuttgart, 2002.

ESPECIAL

NUEVA REVISTA DIGITAL

Descubre la nueva publicación que reúne nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad



www.investigacionyciencia.es/revistas

Prensa Científica, S.A.

Cuando el dolor persiste

Millones de personas en todo el mundo sufren dolor crónico. ¿Por qué se mantiene el malestar tras la cura de la lesión? ¿Qué sucede en el cerebro? ¿Puede evitarse?

FRANK PORRECA Y THEODORE PRICE

EN SÍNTESIS

Sensación ineficaz

1 En el dolor crónico interviene la actividad anormal de las neuronas que se encuentran a lo largo de la vía del dolor corporal.

2 Las alteraciones en determinadas regiones cerebrales que se dan en este trastorno pueden explicar algunas psicopatologías.

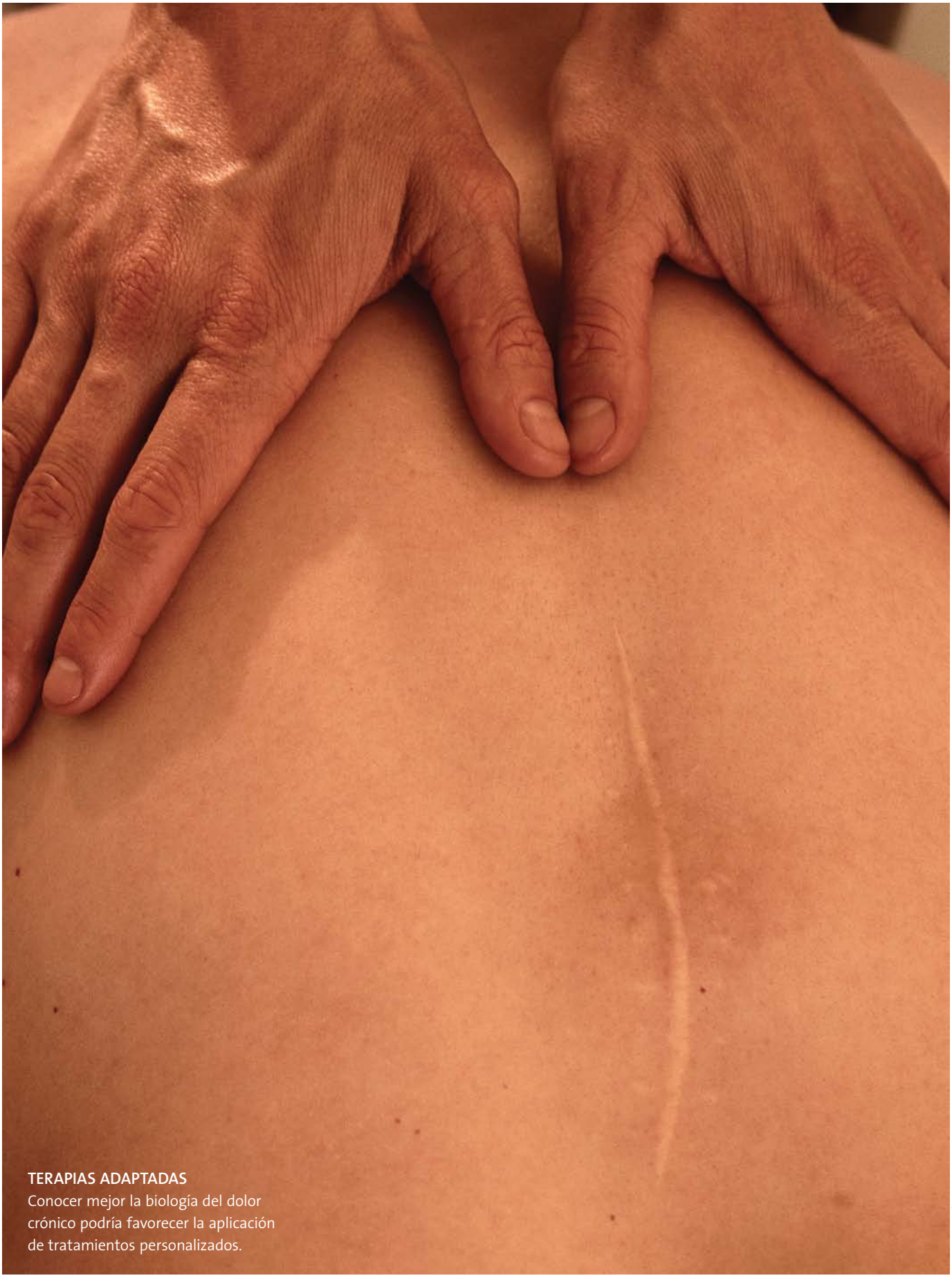
3 Un conocimiento más hondo de la biología del dolor crónico podría dar lugar a tratamientos adaptados a cada paciente.

Imagínese el lector que es médico y está tratando a un paciente por un dolor casi constante desde hace cuatro años; desde el día en que se torció el tobillo al bajar el bordillo de una acera. La fisioterapia tan solo le alivió durante un corto espacio de tiempo. Los analgésicos no dieron mucho mejor resultado, y los medicamentos más eficaces le provocaron extenuación y estreñimiento. Ahora, su paciente se siente deprimido, duerme mal y presenta dificultades de concentración. Al hablar con él, se da cuenta de que la capacidad intelectual también parece afectada. La exploración física le confirma que la lesión inicial está curada. Solo persiste el dolor y sus consecuencias, pero las opciones que le quedan para ayudarlo se están agotando.

Esa situación se repite cada día en los consultorios médicos de todo el mundo. Entre un 15 y un 20 por ciento de los adultos sufren dolor persistente o crónico. Según la Organización Mundial de la Salud, la mitad de los pacientes de atención primaria que presenta un síndrome de dolor crónico no ha podido recuperarse después de un año. Las causas habituales de este malestar intratable son el traumatismo físico, la artritis, el cáncer y las enfermedades metabólicas (entre ellas la diabetes, que puede dañar los nervios). Sin embargo, en numerosos casos, el origen del trastorno se desconoce.

A pesar de décadas de investigación sobre la biología y la percepción del dolor, todavía existen muchos interrogantes por resolver. Nadie sabe por qué algunas lesiones, incluso las poco importantes, tienen como consecuencia un dolor crónico, ni tampoco por qué este afecta a unas personas y no a otras. No obstante, en los últimos años se están identificando cambios reveladores en las neuronas que explicarían el dolor persistente. En concreto, se ha verificado una excitabilidad irregular entre las neuronas en cada nivel de la vía del dolor corporal. En la médula espinal, algunas células amplifican de forma anormal las señales de dicho malestar después de experimentar una especie de «aprendizaje» molecular, de modo similar a lo que ocurre en el cerebro durante la formación de los recuerdos a largo plazo.

Desde un punto de vista emocional, el dolor crónico desgasta más que el agudo, el cual aparece de repente pero dura relativamente poco. Las alteraciones en las regiones cerebrales que dirigen los sentimientos y los pensamientos complejos en los estados dolorosos permanentes pueden explicar algunos de los trastornos emocionales y cognitivos (entre ellos, la depresión y el déficit de atención) que pueden surgir tras años de sufrimiento. Se han descubierto incluso indicios de que el dolor crónico podría ser un tipo de enfermedad neurodegenerativa que afectaría a partes



TERAPIAS ADAPTADAS
Conocer mejor la biología del dolor crónico podría favorecer la aplicación de tratamientos personalizados.

AGE FOTOSTOCK / KEITH BROFSKY

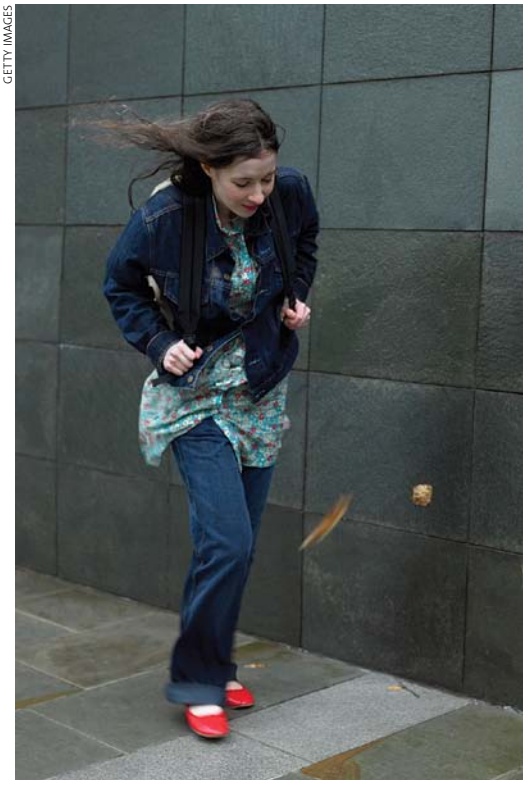
del cerebro relacionadas con la atención, la memoria y la capacidad de decisión. Un conocimiento más hondo de esos procesos podría dar lugar a nuevos tratamientos que aliviarían a millones de personas en todo el mundo.

Tras una lesión, se amplifican las señales de las células sensibles al dolor en la periferia del cuerpo. Los mensajes exagerados pueden originar dolor patológico

Malestar patológico

Percibimos el dolor a través de los nocirreceptores, unas neuronas sensitivas especializadas. Dichas células se extienden por casi todo el cuerpo y sus fibras discurren al lado de otras neuronas sensitivas formando grandes haces, los nervios periféricos. En general, los nocirreceptores reaccionan de modo selectivo ante los estímulos fuertes (la presión, el calor o el frío). A continuación envían mensajes a neuronas de la médula espinal que, a su vez, transmiten la información sobre una lesión tisular (potencial o real) a los centros cerebrales donde se produce la percepción del dolor. La activación de esa vía del dolor resulta esencial en las respuestas reflejas y coordinadas de protección para evitar cualquier daño que pudiera ocasionarse al cuerpo (la picadura de un insecto o la quemadura producida por un horno caliente). El reconocimiento de las circunstancias en las que podríamos sufrir daño supone una función protectora fundamental de nuestro sistema nervioso.

GETTY IMAGES



RUTINAS QUE DUELEN
Para algunas personas, un paseo en un día ventoso resulta doloroso: el viento fuerte activa los nervios del dolor.

Sin embargo, el dolor protector que experimentamos como consecuencia de la vida cotidiana es bastante distinto del que lleva a algunos pacientes a buscar la atención médica. En lugar de responder solo a estímulos fuertes y potencialmente dañinos, la vía de transmisión del dolor puede sobreactivarse de forma patológica como consecuencia del movimiento de las articulaciones, un roce u otras acciones normalmente inofensivas, fenómeno que se denomina alodinia. En algunos enfermos, el simple hecho de vestirse, ducharse o pasear en un día ventoso puede resultar insoportable: el contacto de la tela, el agua o el viento con la piel estimula de modo anormal las vías del dolor.

En otros casos, el dolor se produce de forma espontánea, sin ninguna causa evidente. Las personas que han sufrido lesión nerviosa como consecuencia de la diabetes, por ejemplo, pueden sentir un dolor urente e intenso con tan solo permanecer sentados en una silla.

A diferencia de los mensajes de dolor ordinario, el dolor espontáneo y el causado por un estímulo leve no tienen por objeto informar de un daño inminente en los tejidos y no suponen una ventaja para la supervivencia. La sensación dolorosa producida en esas condiciones se debe a cambios patológicos en las vías del dolor y constituye una enfermedad en sí misma.

Una hiperexcitabilidad

A principios de los años ochenta se empezó a determinar el origen del dolor patológico. Los estudios con ratas desarrollados por Clifford Woolf, de las universidades de Londres y Harvard, y sus colaboradores revelaron que tras una agresión en la pata del múrido, las señales neuronales desde los nocirreceptores cerca de la piel hasta las neuronas en la médula espinal se ampliaban, de modo parecido al aumento del volumen en un reproductor de audio. Esas neuronas alteradas desencadenan reacciones exageradas ante la información de una lesión tisular; por otro lado, se excitan más fácilmente y responden a estímulos que por lo común resultan demasiado débiles para causar una reacción.

Las hormonas o las moléculas inflamatorias que el cuerpo produce en respuesta a una agresión pueden sensibilizar a los nocirreceptores y convertirlos en más impulsivos, cambio que podría favorecer la aparición del dolor crónico y la sensibilidad anómala a los pequeños estímulos.

(Estas moléculas también son las responsables de las sensaciones dolorosas que siente una persona durante el movimiento normal un día después de levantar peso, actividad que puede ocasionar una lesión muscular leve.)

Las enfermedades con dolor crónico a menudo empiezan cuando se daña un nervio periférico y, como consecuencia, ese nervio (un haz de fibras entre las que se encuentran algunos nocirreceptores) y otros vecinos se vuelven más excitables. La hiperexcitabilidad en los nervios ilesos que se hallan entremezclados con el nervio herido probablemente resulta primordial en la persistencia del dolor después de que la agresión inicial haya desaparecido, porque muchos de los nervios lesionados degeneran.

Además de volverse más excitables, las neuronas dañadas a veces inician señales de forma espontánea. Las lesiones en los nervios periféricos a causa de traumatismos, enfermedades como la diabetes y el cáncer, tratamientos farmacológicos o consumo excesivo de drogas (entre ellas el alcohol), pueden provocar una descarga eléctrica continua (actividad ectópica) en los nervios afectados. Estos nervios proporcionan sin cesar información al resto de la vía de transmisión del dolor, un proceso que se piensa es el responsable del dolor espontáneo. A menudo, las señales persistentes se mantienen mucho después de que la herida haya sanado.

En los últimos años se ha revelado una base molecular de esa actividad ectópica de baja magnitud. Los canales de sodio controlados por voltaje (proteínas que conducen los iones de sodio hacia el interior de la célula como reacción a cambios de voltaje) en las membranas de estas neuronas son esenciales por su capacidad de transmitir mensajes eléctricos. Su abundancia y actividad (la frecuencia con la que se abren y cierran) desempeñan una función importante en la sensibilidad o excitabilidad de una neurona. En los estados de dolor crónico, esos canales se acumulan donde producen un mayor efecto, esto es, en las terminaciones de las células nerviosas cerca de la piel y a lo largo de todo el nervio; además, aumentan la reactividad de las neuronas ante los estímulos.

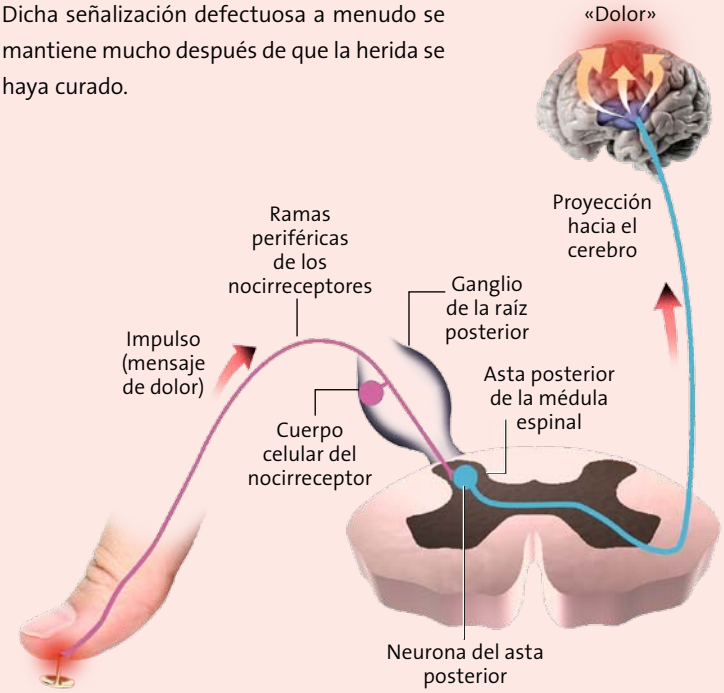
En 2003, uno de los autores (Porreca) y sus colaboradores utilizaron moléculas fluorescentes con el fin de visualizar un canal de sodio ($Na_v1.8$) en las neuronas periféricas de ratas después de inducirles un tipo de lesión nerviosa que da lugar a dolor crónico. Observaron que la membrana del nervio experimentaba un «remodelado», de tal modo que los canales $Na_v1.8$ se acumulaban cerca de la lesión. El hallazgo indica que la lesión provoca que las neuronas envíen un gran número de esas proteínas desde su soma cerca de la médula espinal hacia la terminación nerviosa. Dicha redistribución parece ser decisiva en la percepción del dolor neuropático, ya que si se inhibe la producción de ese canal de sodio en las células, el dolor en las ratas desaparece, como demuestra la recuperación de su comportamiento normal. Existe un transporte similar de canales de sodio en tejidos humanos, según apuntan los estudios llevados a cabo en pacientes con lesiones nerviosas que originan un dolor persistente.

Otros investigadores han analizado el origen del dolor crónico en el asta posterior de la médula espinal, donde terminan las fibras periféricas del dolor. En 1999, Patrick W. Mantyh, entonces en la

Un mecanismo molecular que las células cerebrales usan para formar ciertos recuerdos puede explicar la capacidad de las neuronas de la médula espinal para mantener un dolor persistente

Sistema de percepción

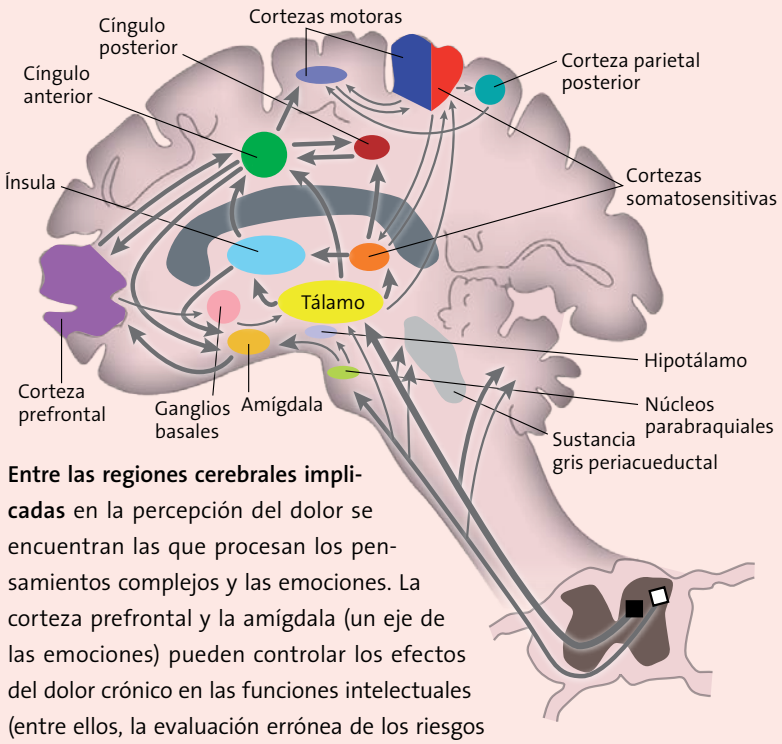
En un sistema sano de percepción del dolor, una lesión en un tejido provoca que los nocirreceptores (*rosa*) envíen un mensaje a las neuronas del asta posterior de la médula espinal. Las células de la médula espinal transfieren el mensaje al cerebro, que lo interpreta como dolor. En las enfermedades de dolor crónico, las neuronas de esa vía se vuelven anormalmente excitables, de manera que algunas veces pueden producir descargas espontáneas, emitiendo señales continuas a las zonas cerebrales que perciben el dolor. Dicha señalización defectuosa a menudo se mantiene mucho después de que la herida se haya curado.



AMADEO BACHAR

Universidad de Minnesota, y sus colaboradores descubrieron que un subconjunto de esas neuronas del asta posterior (solo del uno al tres por ciento de las células de esa región) de la médula espinal es responsable del dolor crónico. Utilizando una estrategia de caballo de Troya, unieron químicamente una toxina a un neurotransmisor, una sustancia de señalización neuronal, de modo que cuando el neurotransmisor se ligaba a su receptor en otra célula, el complejo receptor-transmisor funcionaba como un «bisturí» químico y suprimía la célula receptora. Sin esas neuronas del asta posterior, las ratas dejaban de mostrar signos del trastorno crónico después de una inflamación local o lesión nerviosa, mientras que estos sí afligían a los múridos que todavía poseían esas neuronas. Sin embargo, la eliminación de dicho subconjunto de células nerviosas no afectaba la percepción del dolor ordinario, lo que implicaba a esas neuronas en el malestar patológico.

Sensación en el cerebro



Entre las regiones cerebrales implicadas en la percepción del dolor se encuentran las que procesan los pensamientos complejos y las emociones. La corteza prefrontal y la amígdala (un eje de las emociones) pueden controlar los efectos del dolor crónico en las funciones intelectuales (entre ellos, la evaluación errónea de los riesgos y beneficios al tomar decisiones). Por otro lado, las alteraciones en la corteza cingular anterior (área que dirige los aspectos emocionales del dolor) pueden ser en parte responsables de los trastornos emocionales asociados al dolor crónico (caso de la depresión).

DE «HUMAN BRAIN MECHANISMS OF PAIN PERCEPTION AND REGULATION IN HEALTH AND DISEASE», A. VANIA APKARIAN, M. CATHERINE BUSHNELL, ROLF-DETLEF TREEDE Y JON-KAR ZUBIETA EN *EUROPEAN JOURNAL OF PAIN*, VOL. 9, 2005

Mas ¿qué ocurre en esas neuronas de la médula espinal cuando el dolor se vuelve crónico? Algunos datos hacen pensar que experimentan una potenciación a largo plazo (PLP), es decir, un aumento prolongado de la comunicación entre dos neuronas, proceso que también sustenta la formación de ciertos tipos de recuerdos en el cerebro. Aunque la PLP requiere por lo general señales de alta frecuencia (de 100 hercios o más), en un estudio del 2006 Jürgen Sandkühler, de la Universidad de Medicina de Viena, y sus colaboradores demostraron que la estimulación de baja frecuencia en los nervios periféricos de ratas puede provocar la PLP en algunas neuronas del asta posterior. En la PLP, el estímulo de una neurona induce una respuesta aumentada en la célula receptora, un efecto que permitiría que las células de la médula espinal amplificaran las señales entrantes de dolor. De igual modo que la PLP representa un mecanismo molecular de memoria en las células del encéfalo, posiblemente explique asimismo la capacidad de las neuronas de la médula espinal para mantener un estado de dolor crónico.

Los circuitos nerviosos que se originan en el cerebro y descienden hacia la médula espinal también pueden influir de forma notable en las señales de dolor entrantes y en la percepción resultante. En ese circuito, las células de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo reciben señales de distintas regiones de la capa cerebral externa (la corteza), así como de partes internas, como la amígdala y el hipotálamo. Dicha región del mesencéfalo transmite información al bulbo rostral ventromedial (BRVM) del tronco encefálico, la parte inferior del cerebro contigua a la médula espinal. La activación de ese circuito controla la fuerte supresión del dolor que se produce durante un traumatismo, una agresión intensa o una excitación.

Ese mismo circuito, y en particular el del BRVM, también desempeña un papel fundamental cuando el dolor de una lesión aguda persiste. El trabajo de nuestros laboratorios ha demostrado que cuando se dañan los nervios de roedores, un conjunto específico de células del BRVM envía una señal que amplifica las señales de dolor entrantes, en lugar de disminuirlas, e inicia el estado de dolor crónico. En 2001, un equipo dirigido por Porreca utilizó la estrategia de caballo de Troya con toxinas para destruir estas neuronas del BRVM en ratas.

Sin dichas células, los animales todavía sufrían dolor patológico en su pata posterior después de una lesión nerviosa, aunque por poco tiempo, lo que indica que el BRVM alberga un «interruptor» esencial para mantener el dolor crónico.

Irene Tracey, de la Universidad de Oxford, y sus colaboradores descubrieron en 2008 que la actividad neural en esa región del tronco encefálico, paralela a la duración de los síntomas dolorosos (provocados en probandos por la exposición al compuesto capsicina de la guindilla), era similar a la de los pacientes con dolor crónico. Datos posteriores indican que los impulsos ectópicos de los nervios dañados pueden alterar esas células del BRVM, de modo que sus mensajes a la médula espinal facilitan las señales de dolor entrantes, en lugar de inhibirlas.

Sensaciones dolorosas

Además de intervenir en el circuito que controla el dolor, las regiones del cerebro que procesan dicha sensación interpretan la información de la médula espinal y de otras regiones cerebrales para crear una impresión general de malestar. Tal interpretación depende del contexto y de la experiencia pasada, de la atención y del estado de humor de una persona, entre otros factores psicológicos. Con ese propósito, el dolor no solo estimula las zonas sensitivas del cerebro, sino que también activa fuertemente las áreas cerebrales implicadas en la emoción: entre ellas, la corteza cingular anterior (CCA), una región que dirige los aspectos emocionales del dolor, y la amígdala, que regula el miedo y otros sentimientos. Dichas zonas, que forman parte del eje encefálico del dolor, pueden volverse hiperactivas en las enfermedades de dolor crónico y, a su vez, pueden ejercer una función importante en las respuestas exageradas a los estímulos en esos pacientes.

Varios factores desencadenantes de la variante crónica del trastorno parecen alterar en particular la CCA. La lesión de los nervios periféricos y la inflamación persistente provocan una reestructuración neural en la CCA. Además, factores psicológicos, como el estado anímico, la expectación y la sugestión hipnótica pueden modular las respuestas de dolor en la CCA, según los estudios de neuroimagen en humanos. De ese modo, la CCA integra los estímulos sensitivos con el estado emocional y sustenta algunas alteraciones «afectivas» asociadas al dolor crónico, entre ellas, la depresión, los trastornos del sueño y el catastrofismo ante el dolor, patología en la que los sujetos temen que el dolor será intenso e imposible de controlar. (En el catastrofismo ante el dolor interviene específicamente la CCA.) La implicación de la CCA y del eje del dolor en general podría explicar asimismo la sensación dolorosa frecuente en individuos con enfermedades como la depresión y el síndrome de estrés postraumático.

GETTY IMAGES

DECISIONES ERRÓNEAS
Los individuos con dolor crónico pueden presentar dificultades en sopesar los riesgos y los beneficios de sus decisiones, como en el juego del póquer.

Un eje hiperactivo no solo aumenta la intensidad del dolor; también amplifica los aspectos desagradables de la experiencia. El dolor crónico posiblemente represente un cambio desde un proceso ascendente, donde domina la información sensitiva dolorosa, hacia un proceso descendente, donde la percepción emocional y cognitiva controla la percepción del dolor.

Ciertas deficiencias cognitivas pueden derivarse de los efectos negativos del dolor crónico. En 2004, A. Vania Apkarian, de la Escuela de Medicina Feinberg de la Universidad del Noroeste de EE.UU., y sus colaboradores demostraron que los individuos con dolor de espalda crónico o algodistrofia (enfermedad debilitante que puede aparecer después de un traumatismo) se mostraban menos capaces de valorar con exactitud los riesgos y beneficios de sus decisiones. Todos los pacientes realizaron la tarea de apuestas de Iowa, un juego de cartas en el que los jugadores deben escoger entre barajas de cartas «malas», que producen ganancias inmediatas elevadas pero pérdidas futuras considerables, y barajas «buenas», que dan lugar a ganancias inmediatas inferiores pero a pérdidas mínimas en el futuro. Los participantes

El dolor podría ser en realidad una enfermedad neurodegenerativa que provocaría el remodelado de la corteza prefrontal y posiblemente de otras regiones cognitivas del cerebro

sanos elegían cartas de las barajas buenas (la estrategia más lucrativa) con mayor frecuencia que los probandos con dolor. Estos últimos tendían a ser inconstantes y cambiaban varias veces de baraja, lo que indicaba que las emociones desagradables que acompañan un estado de dolor intenso y persistente pueden interferir en las decisiones, como la de sopesar las distintas opciones en un juego de azar.

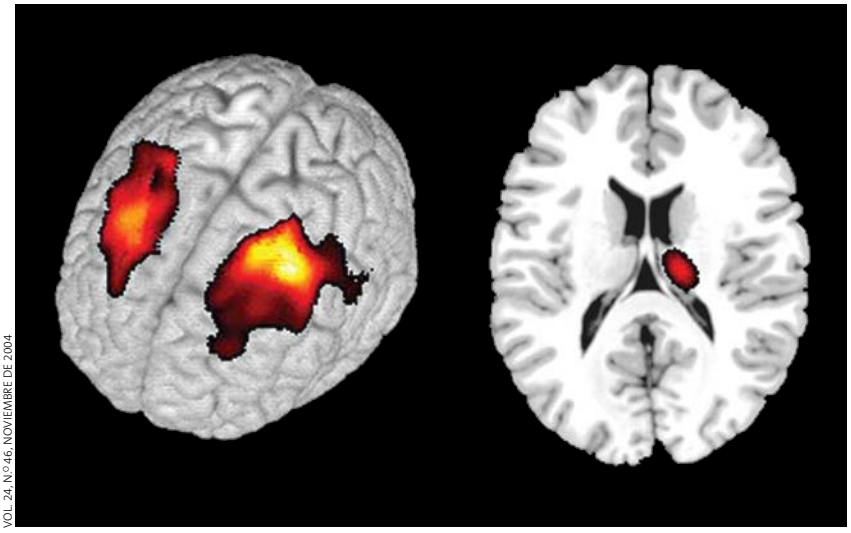
Volker Neugebauer, de la Universidad de Texas, y Vasco Galhardo, de la Universidad de Oporto, revelaron que las ratas artríticas manifestaban una disfunción similar. Se permitía a los múridos que escogieran entre una palanca de dispensación de alimentos de «alto riesgo», que ofrecía 3 bolitas de comida en 3 de cada 10 intentos, y otra de «bajo riesgo», que proporcionaba 1 bolita en 8 de cada 10 intentos. Con el tiempo, las ratas artríticas desarrollaban una preferencia por la palanca de alto riesgo (con el peligro de quedarse con hambre 7 de cada 10 veces), mientras que los ejemplares sanos se dirigían con mayor frecuencia a la palanca de bajo riesgo (perdían solo 2 de cada 10 comidas). En ese mismo estudio, los investigadores relacionaron la valoración inapropiada del riesgo con un cambio en el cerebro: los roedores artríticos presentaban una señalización química alterada en los circuitos neuronales que conectan la amígdala con la corteza prefrontal (región que controla las funciones cognitivas, entre ellas la atención, la toma de decisiones y la memoria de trabajo).

Una investigación anterior de Neugebauer y sus colaboradores permite suponer que el dolor crónico experimental en las ratas puede dar lugar a una amplificación de las señales neuronales que llegan a la amígdala nocirreceptora, una parte de la amígdala que regula el dolor. Esas señales exageradas aumentan a su vez los mensajes por naturaleza inhibidores que la amígdala nocirreceptora envía a la corteza prefrontal. La mayor inhibición de la corteza prefrontal puede reducir la capacidad de un animal (o ser humano) para valorar con exactitud los riesgos de las distintas opciones cuando debe tomar decisiones importantes.

En los sujetos con dolor crónico existen alteraciones más evidentes que pueden explicar otros tipos de deterioro cognitivo, entre ellos, los pensamientos confusos y la dificultad de concentración. En 2004, Apkarian y sus colaboradores describieron una reducción del volumen de la corteza prefrontal en los pacientes con dolor de espalda crónico. La disminución de su volumen cerebral era proporcional a la duración del dolor y aproximadamente equivalente a la que se observa al cabo de 10 a 20 años de envejecimiento. Desde entonces, otros equipos han dado a conocer datos preliminares sobre la posible atrofia del cerebro en algunos sujetos afectados por otras enfermedades de dolor persistente. Los resultados insinúan que el dolor podría ser una patología neurodegenerativa que provocaría el remodelado de la corteza prefrontal y de otras regiones cognitivas del cerebro.

Nadie sabe con seguridad cómo el dolor crónico podría causar una neurodegeneración, pero la mayor excitabilidad neuronal que caracteriza dicho trastorno puede proporcionarnos una pista. La excitabilidad a menudo provoca una liberación excesiva del neurotransmisor glutamato, el cual en grandes cantidades resulta tóxico para las neuronas. Sin embargo, por ahora la explicación sobre el efecto del glutamato es especulativa. Los investigadores están explorando de forma activa las distintas causas moleculares posibles de dicha neurodegeneración.

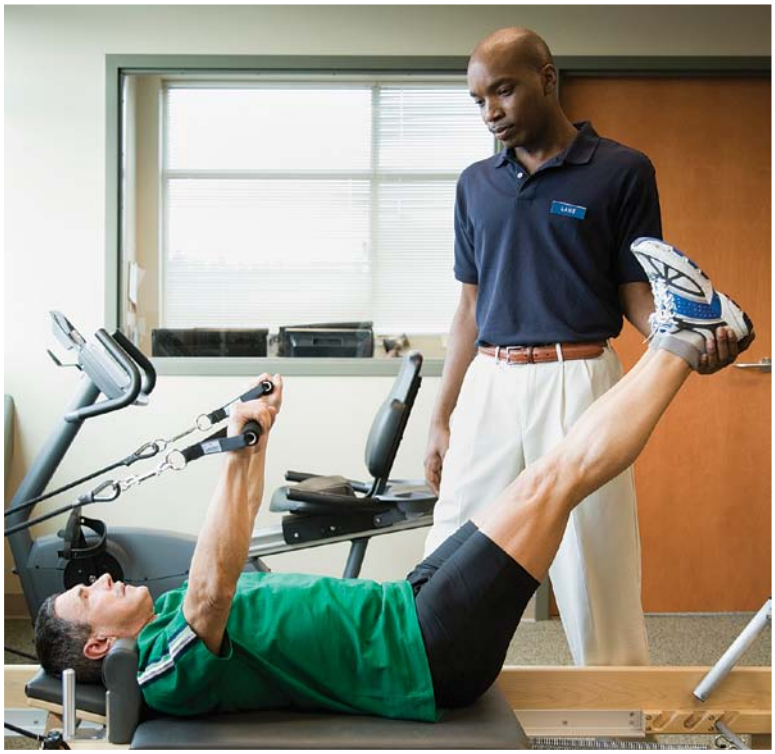
ALTERACIONES CEREBRALES
El dolor persistente puede provocar atrofia cerebral. Pacientes que sufrían dolor de espalda crónico poseían una menor densidad de neuronas en la corteza prefrontal (*izquierda, regiones coloreadas*) y en el tálamo derecho (*derecha, zona ovalada roja*) en comparación con los individuos sanos.



DE «CHRONIC BACK PAIN IS ASSOCIATED WITH DECREASED PREFRONTAL AND THALAMIC GRAY MATTER DENSITY», A. VANIA APKARIAN ET AL. EN *JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, VOL. 24, N.º 46, NOVIEMBRE DE 2004

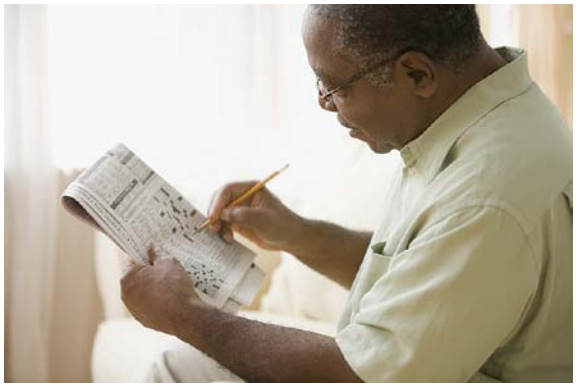
Calmar los nervios

El conocimiento de cómo el dolor se convierte en crónico permite plantear nuevos tratamientos. Los investigadores están intentando inhibir la amplificación de las señales neuronales en cada una de las fases de la vía del dolor corporal. Algunos medicamentos actuales y novedosos tienen el objeto de contrarrestar la activación anómala de los nocirreceptores. Ciertos tratamientos actúan a modo de «esponjas» que absorben las proteínas



GETTY IMAGES

PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO
El ejercicio físico y las actividades intelectuales podrían ayudar a los pacientes con dolor crónico a luchar contra el deterioro cognitivo que en ocasiones acompaña la enfermedad.



AGE FOTOSTOCK

inflamatorias o los factores de crecimiento nervioso que se piensa potencian la excitabilidad de esas neuronas que transmiten el dolor. Otros compuestos que tratan la hiperexcitabilidad neuronal son los antagonistas de los canales de sodio y los inhibidores de enzimas, como la óxido nítrico sintasa que produce neurotransmisores activos.

En el futuro, los nuevos analgésicos podrían actuar sobre un subconjunto pequeño de células del asta posterior de la médula espinal, que Mantyh (actualmente en la Universidad de Arizona) y su equipo relacionaron con el dolor crónico, o bien sobre células análogas del BRVM. El mejor conocimiento de la función de la CCA en las enfermedades de dolor crónico podría dar lugar a estrategias terapéuticas que aliviaran los dolores y sus consecuencias psicológicas. En una situación ideal, los tratamientos que inhiban la amplificación no solo reducirán el sufrimiento de los pacientes sino que también evitarán las alteraciones estructurales del cerebro y la neurodegeneración que acompaña las formas extremas de dolor crónico. Es decir, los mejores tratamientos mitigarían los síntomas e invertirían el curso de la enfermedad.

Las terapias farmacológicas podrían constituir solo una pieza de la estrategia final para terminar con el dolor incoercible. Las técnicas diagnósticas avanzadas podrían ayudar a determinar la causa fundamental del dolor persistente. Algunos investigadores están intentando descubrir biomarcadores (signos moleculares) del dolor crónico que podrían identificarse en una muestra de sangre o tejido y permitirían la detección precoz y el tratamiento de las alteraciones del sistema nervioso que señalan el dolor crónico. Esa técnica permitiría prescribir a cada paciente el tratamiento más adecuado [*véase* «Nueva medicina para la psique», por C. Wolf; Mente y cerebro n.º 56, 2012].

En los sujetos con una enfermedad crónica es posible que los médicos prescriban terapias conductuales con el fin de tratar las consecuencias emocionales o cognitivas del dolor. De esta manera, podría aconsejarse a los afectados que complementaran su medicación con estrategias para proteger su salud mental (actividades cognitivas, como rompecabezas, y ejercicio físico, entre otras). Tal enfoque multidisciplinar contra el dolor persistente y sus consecuencias debería ofrecer en última instancia una mayor esperanza a los afectados.

Frank Porreca *es profesor de farmacología y anestesiología en la Universidad de Arizona.* ***Theodore Price*** *es profesor de farmacología en la misma universidad.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 56

Para saber más

Redistribution of Na(V)1.8 In uninjured axons enables neuropathic pain. Michael S. Gold et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 23, n.º 1, págs. 158-166, enero de 2003.

Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. A. Vania Apkarian et al. en *Pain*, vol. 108, n.os 1-2, págs. 129-136, marzo de 2004.

Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. Michael C. Lee, Laura Zambreanu, David K. Menon e Irene Tracey en *Journal of Neuroscience*, vol. 28, n.º45, págs. 11.642-11.649, noviembre de 2008.

Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. Alexia E. Metz et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 106, n.º 7, págs. 2423-2428, febrero de 2009.

Understanding chronic inflammatory and neuropathic pain. F. Porreca et al. en *Annals of The New York Academy of Sciences*, vol. 1255, págs. 30-44, mayo de 2012.

En nuestro archivo

El dolor crónico. R. Douglas Fields en *IyC*, enero de 2010.

El dolor crónico

La glía se encarga del mantenimiento del sistema nervioso, pero sus cuidados pueden ir demasiado lejos. Tenerla bajo control podría aliviar dolores que los medicamentos actuales no calman

R. DOUGLAS FIELDS

EN SÍNTESIS

La glía: pieza clave

1 El dolor crónico que persiste tras la curación de una lesión suele deberse a neuronas del dolor sobreexcitadas, que emiten señales en ausencia de un estímulo externo.

2 Los analgésicos tradicionales, dirigidos hacia las neuronas, raramente apaciguan estos mensajes anormales de dolor porque la hipersensibilidad de las neuronas está motivada por otro tipo de células: las células gliales o glía.

3 La glía se encarga de mantener sanas y operativas las neuronas. Pero a veces, las reacciones de la glía ante un dolor intenso pueden prolongar ese dolor.

A consecuencia del impacto, el pie de Helen se salió del pedal del embrague y su tobillo se retorció contra el suelo del coche. En aquel momento pareció un esguince sin importancia, pero el dolor no remitía. Al contrario, se intensificaba. Al final, el más ligero contacto, incluso el suave roce con las sábanas, subía como una descarga eléctrica por su pierna. «Me dolía tanto, que no podía hablar, aunque gritaba por dentro», escribía la joven en una revista en línea sobre la misteriosa enfermedad que la atormentaría durante tres años.

El dolor crónico que padecen las personas como Helen no debe confundirse con el dolor agudo, una sensación corporal intensa y preocupante cuyo propósito es evitar que sigamos hiriéndonos (es decir, un toque de atención de nuestro organismo). El dolor agudo se llama también dolor patológico, ya que es una causa externa, así una lesión en los tejidos, la que produce las señales que se propagan por el sistema nervioso hasta el cerebro, donde son interpretadas como dolor.

Pero imaginemos que la agonía desgarradora de una herida nunca cesase, ni siquiera después de cicatrizar, o que las sensaciones cotidianas se volviesen insoportables: «Era incapaz de ducharme... las gotas de agua parecían puñales», recuerda Helen. «Las vibraciones del coche, alguien caminando por una tarima de madera, gente hablando, una ligera brisa... desencadenaban un dolor incontrolable. Los analgésicos habituales... incluida la morfina, no me hacían efecto. Era como si mi mente me estuviese jugando una mala pasada.»

Por desgracia, Helen tenía razón. Su dolor crónico surgía a raíz de una disfunción de los circuitos del dolor, que lanzaban continuamente una falsa alarma «neuropática», debida, como su nombre indica, a un comportamiento anómalo de los nervios. Cuando las falsas señales llegan al cerebro, la agonía que infligen es tan real como la de cualquier dolor que amenace nuestra vida, con la diferencia de que nunca desaparece y, a menudo, los médicos no logran calmarla.

Pero las investigaciones recientes están aclarando los motivos por los que los analgésicos tradicionales suelen fracasar a la hora de aliviar el dolor neuropático: los medicamentos se dirigen a las neuronas, siendo así que la causa subyacente del dolor reside en la disfunción de las células gliales (o glía), que se alojan en el cerebro y la médula espinal. Los nuevos hallazgos sobre el modo en que la glía, cuya función consiste en asegurar la actividad neuronal, puede desestabilizarse por sí misma e interrumpir la función de las neuronas abren nuevas vías para el tratamiento del dolor crónico. Y, al propio tiempo, arrojan luz sobre uno de los efectos secundarios de los tratamientos actuales contra el dolor: la adicción a los narcóticos.

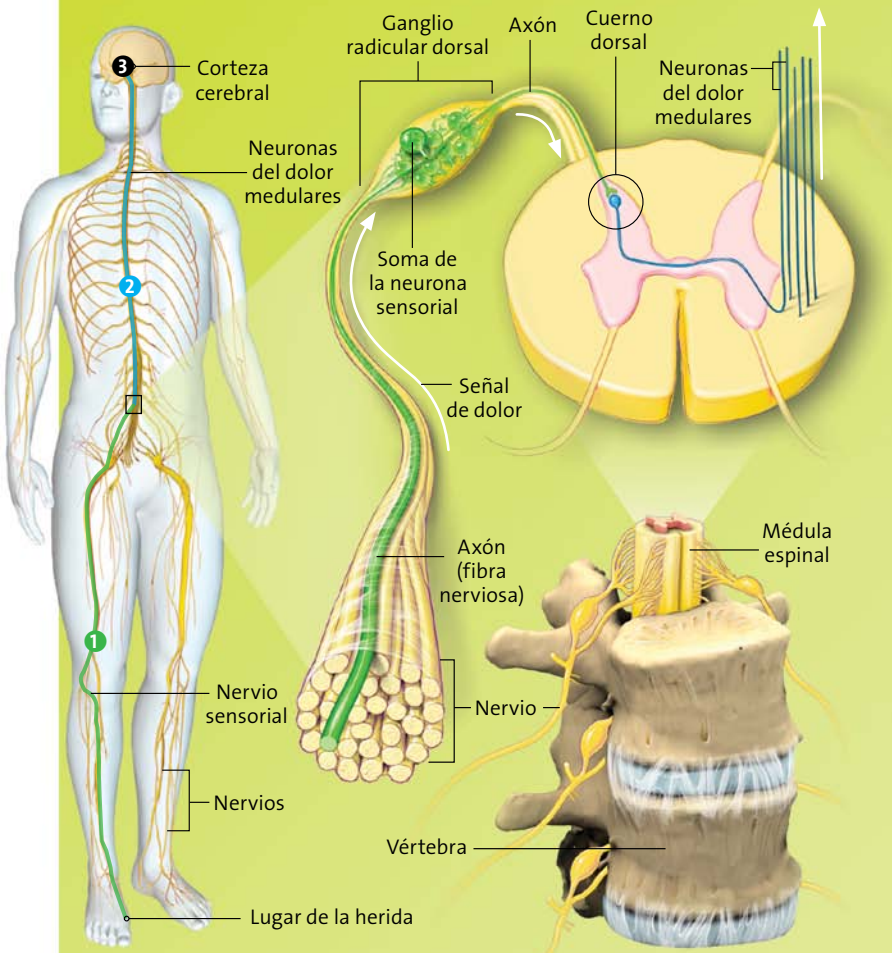
Los circuitos del dolor

Para comprender qué es lo que hace que el dolor persista una vez curada la herida, se requieren conocimientos sobre las causas del dolor. Aunque, en última instancia, la sensación de dolor es percibida por el cerebro, las células nerviosas que la producen no se alojan allí, sino que revisten la médula espinal, donde recogen información sensorial procedente de todo el organismo. Las neuronas del ganglio radicular dorsal (GRD), que representan la primera etapa de las tres que forman el circuito transmisor de la sensación de dolor, tienen el soma hinchado (a la manera de racimos de uvas) y se alojan en el espacio que queda entre las vértebras

GERALD SLOTA

El circuito del dolor

Las sensaciones procedentes de una parte lesionada del organismo se propagan por los tres tramos del circuito neuronal antes de que el cerebro las perciba como dolor. En el punto de conexión alojado en la médula, donde los mensajes se transfieren de la primera a la segunda etapa, las células de apoyo (glía) «observan» y regulan el comportamiento de las neuronas para facilitar la transmisión de señales.

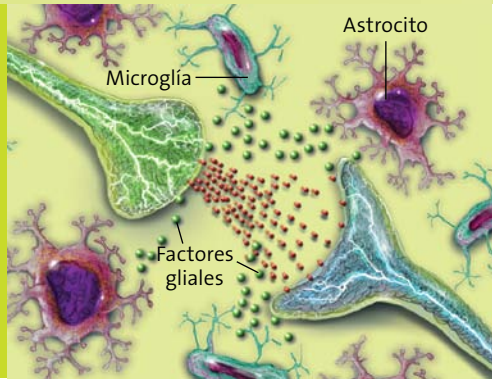


▲ SENSACIÓN DE DOLOR

Tras una lesión, como la fractura de un dedo del pie, los nervios sensoriales 1 responsables de detectar estímulos nocivos propagan las señales desde la pierna hasta el cuerno dorsal de la médula espinal. En el interior de la médula espinal, esas fibras nerviosas sensoriales periféricas transmiten sus mensajes a neuronas especializadas en la transmisión del dolor, que llevan las señales a lo largo de la médula espinal hasta la base del cerebro 2. Cuando las señales alcanzan la corteza cerebral 3 son percibidas como dolor.

CURIOSAS ENTROMETIDAS

Las neuronas están rodeadas por los astrocitos y la microglía, células coadyuvantes que proporcionan protección y alimento. Denominadas en conjunto glía, estas células de apoyo registran y regulan la actividad neuronal mediante el suministro, a demanda, de factores que aumentan o reducen la sensibilidad de las neuronas.



ANDREW SWIFT

de la columna vertebral; parecen hileras paralelas de botones de una chaqueta cruzada que van del cóccix al cráneo.

Cada neurona del GRD proyecta dos finos tentáculos (axones): uno hacia el exterior, para inspeccionar una región distante y diminuta del organismo, y el otro hacia la médula espinal, donde contacta con otra neurona que transmitirá impulsos a través de la segunda etapa del circuito del dolor, una cadena de neuronas de la médula espinal. Estas células de la médula espinal transmisoras del dolor transfieren los mensajes desde las neuronas del GRD hasta la etapa final, el tronco encefálico, y, por fin, hasta la corteza cerebral. Las señales del dolor que se originan en el lado izquierdo del organismo atraviesan el interior de la médula espinal para llegar hasta el hemisferio derecho del cerebro; las señales procedentes del lado derecho se envían al hemisferio izquierdo.

La interrupción del flujo de información en cualquier punto de las tres etapas del circuito del dolor mitiga el dolor agudo. Anestésicos locales, como la novocaína que utilizan los dentistas para realizar extracciones dentales sin dolor, insensibilizan los extremos de los axones en la región próxima a la inyección; evitan así que las células emitan impulsos eléctricos. Un «bloqueo medular», que suele utilizarse para erradicar el dolor durante el parto, detiene los impulsos del dolor en la segunda etapa del circuito, en el punto por donde los haces de axones de las células del GRD se adentran en la médula espinal para encontrarse con las neuronas medulares. Este bloqueo deja a la madre totalmente consciente para que viva la experiencia y colabore en el parto sin dolor. Una inyección de morfina actúa sobre el mismo sitio: reduce la transmisión de las señales de dolor por parte de las neuronas medulares, al tiempo que deja intacta la percepción de las sensaciones no dolorosas.

En cambio, los anestésicos generales que se utilizan en cirugía mayor interrumpen el procesamiento de la información en la corteza cerebral, dejando al paciente inconsciente, ajeno a la llegada de cualquier información sensorial procedente de las rutas neuronales que residen fuera del cerebro.

Los analgésicos naturales de nuestro organismo operan sobre esos tres eslabones del circuito del dolor. Un soldado en plena batalla, cargado de adrenalina, puede sufrir heridas extremada-

mente dolorosas sin ser consciente de ellas, porque la corteza cerebral ignora las señales de dolor mientras se encuentre en estado de intensa carga emocional y ante la amenaza de perder la vida. Durante el parto, el organismo de la madre libera endorfinas, proteínas que amortiguan las señales transmisoras del dolor conforme se adentran en la médula espinal.

Hormonas, estados emocionales y muchos otros factores pueden también alterar la percepción del dolor mediante la modulación de la transmisión de los mensajes a lo largo de los circuitos del dolor. Además, multitud de procesos biológicos y de sustancias que alteran el trasiego de moléculas a través de canales iónicos presentes en las neuronas contribuyen a regular la sensibilidad de los nervios. Cuando se produce una herida, los factores mencionados relajan su control sobre la excitación neuronal y facilitan la tarea de las neuronas a la hora de transmitir las señales de dolor.

Sin embargo, ese estado desinhibido puede durar demasiado, dejando hipersensibilizadas las células del GRD e instando la emisión de mensajes de dolor, incluso en ausencia de estímulo externo. Esta situación constituye la principal causa del dolor neuropático. El aumento en la sensibilidad neuronal provoca, entre otras sensaciones anormales, hormigueo, ardores, cosquilleo y entumecimiento (parestesia); también, como en el caso de Helen con la lluvia de puñales en su ducha, realza ligeros contactos o sensaciones térmicas hasta niveles dolorosos (alodinia).

No sorprende que los esfuerzos por comprender el modo en que las neuronas del circuito del dolor se tornan hipersensibles tras una herida se hayan centrado durante largo tiempo en los fallos neuronales; aunque tales trabajos han aportado algunas pistas, no ofrecen una panorámica completa.

Nuestras investigaciones y las de otros expertos han demostrado que los impulsos generados para emitir señales de dolor alteran la actividad génica en las neuronas del dolor. Algunos de los genes regulados por la excitación neuronal codifican los canales iónicos y otras sustancias que incrementan la sensibilidad de las células. Por tanto, la intensa activación de las células del GRD que se produce cuando el tejido sufre una lesión provoca el tipo de cambios en la sensibilidad de esas neuronas; cambios que podrían dar lugar a un dolor neuropático. Sin embargo, las neuronas no son las únicas células que responden ante una herida dolorosa y que liberan las sustancias que estimulan la sensibilidad neuronal.

En la médula espinal y en el cerebro, el número de células gliales supera, en mucho, el de neuronas. Aquellas no emiten impulsos eléctricos como estas, pero tienen la capacidad de alterar la excitación neuronal. La glía mantiene el entorno químico de las neuronas adyacentes: les proporciona la energía de sustento y absorbe los neurotransmisores que las neuronas liberan cuando emiten un impulso hacia la neurona vecina. En ocasiones, la glía suministra neurotransmisores para aumentar o modular la transmisión de señales neuronales.

Cuando las neuronas sufren una lesión, la glía libera factores de crecimiento que promueven la supervivencia y la reparación de las neuronas. Al propio tiempo, libera sustancias que alertan a las células del sistema inmunitario para que combatan la infección e inicien la cicatrización. Sin embargo, las investigaciones recientes están poniendo de manifiesto que tales funciones de la glía (alimentar las neuronas y facilitar su actividad) pueden también prolongar la sensibilización neuronal.

La glía despierta sospechas

Que la glía responde a las lesiones se sabe desde hace más de un siglo. En 1894, en Alemania, Franz Nissl se percató de que, tras una lesión en un nervio, las células gliales de las regiones donde las fibras nerviosas se conectan con la médula espinal o con el cerebro cambian de forma espectacular. La microglía se hace más abundante; los astrocitos, un tipo de células de mayor tamaño y con el soma en forma estrellada, se vuelven más robustos al estar rellenos de gruesos manojos de fibras filamentosas que fortalecen su esqueleto celular.

Esas respuestas gliales solían interpretarse como una forma de promover la reparación de los nervios tras una lesión, pero no acababan de comprenderse. Además, si una lesión (como una torcedura de tobillo) se produce lejos del circuito medular del dolor, los astrocitos de la médula no deben estar respondiendo a una lesión directa, sino a cambios en la señalización que tienen lugar en el punto de conexión entre el GRD y las neuronas medulares. De lo que se desprendía que los astrocitos y la microglía controlaban las propiedades fisiológicas de las neuronas del dolor.

GLOSARIO

Alodinia: Percepción dolorosa de contactos o estímulos térmicos no dolorosos.

Dolor neuropático: Dolor persistente que se desarrolla tras una lesión provocada en el nervio por una herida. Comprende sensaciones desagradables, entumecimiento, ardores, picores, calor, frío e hinchazón. Otras causas del dolor neuropático son la infección vírica de los nervios, daños diabéticos en los nervios periféricos o lesiones nerviosas causadas por intervenciones quirúrgicas contra el cáncer, quimioterapia o deficiencias nutricionales.

Hiperalgesia: Hipersensibilidad hacia estímulos dolorosos.

Hiperestesia: Hipersensibilidad hacia la estimulación (hiperalgesia más alodinia).

Parestesia: Sensación anormal, como ardor, en respuesta al tacto.

(Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)

Los excesos nunca son buenos

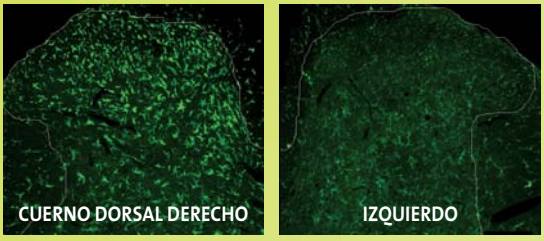
Tras producirse una herida, las células gliales infieren que las neuronas que se excitan intensamente se encuentran en una situación de sufrimiento celular y reaccionan para restablecer el equilibrio y promover la cicatrización. Pero si esas acciones beneficiosas se prolongan demasiado, causan una hipersensibilidad neuronal crónica que hace que el dolor persista después de que la herida se haya curado. El dolor neuropático suele comenzar con una lesión en el nervio, la cual desencadena respuestas gliales que excitan todavía más a las neuronas.

Activación de la glía

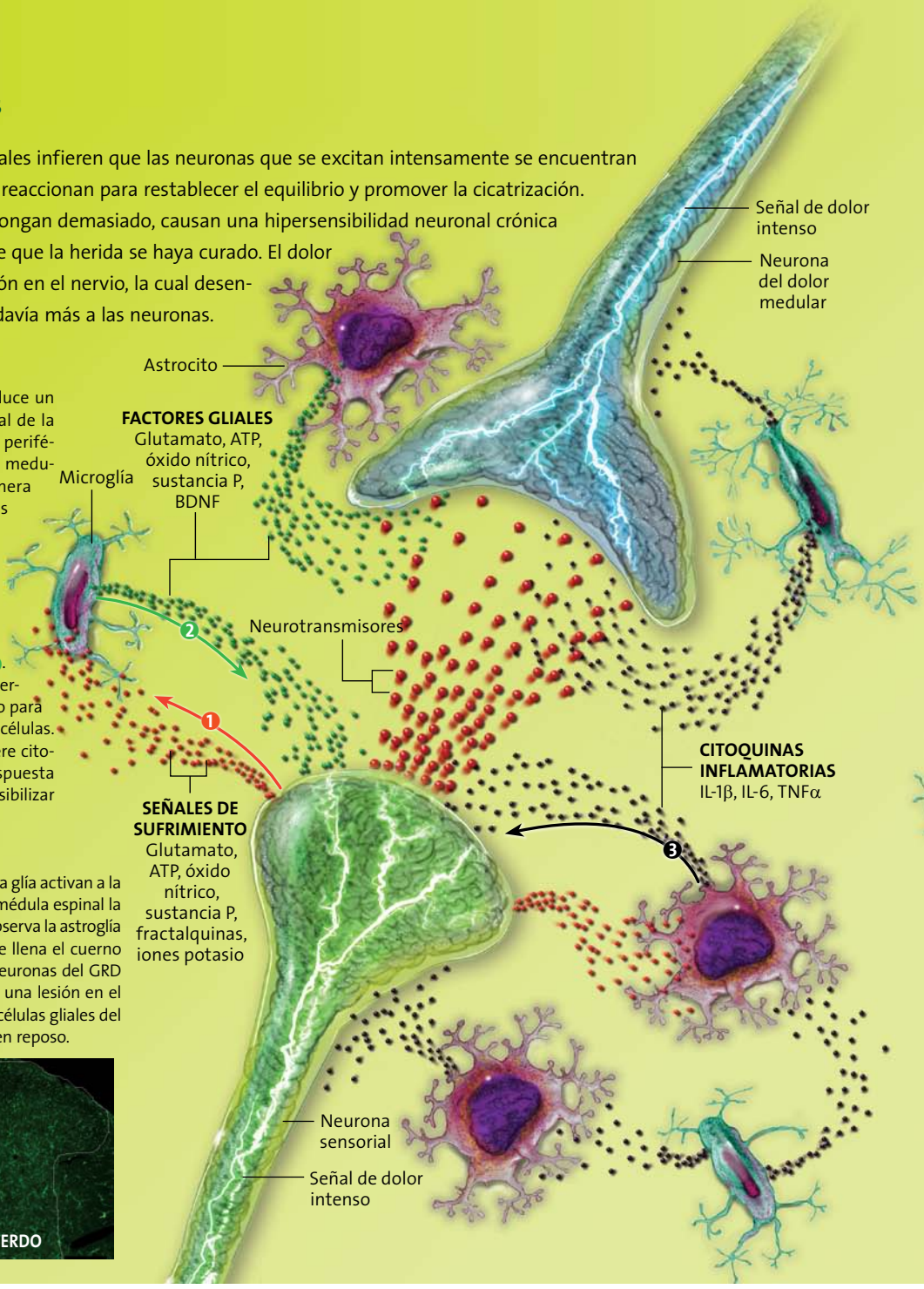
Una herida que daña las fibras nerviosas produce un aluvión de señales de dolor en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde los nervios sensoriales periféricos se encuentran con las neuronas del dolor medulares. Una neurona sensorial hiperexcitada genera grandes cantidades de neurotransmisores y otras moléculas que la glía interpreta como señales de sufrimiento 1; con ello se activan las células coadyuvantes. En condiciones normales, la glía absorbe el exceso de neurotransmisores, pero la glía reactiva reduce su captación de neurotransmisores y comienza a fabricar moléculas destinadas a estabilizar y curar las neuronas 2. Esos factores gliales actúan para reducir las fuerzas inhibidoras que operan sobre las neuronas, o para estimularlas, lo que facilita la excitación de las células. El sufrimiento neuronal provoca que la glía libere citoquinas 3, que inducen la inflamación, una respuesta asociada a la cicatrización que contribuye a sensibilizar todavía más a las neuronas.

La glía prolonga el dolor

Las señales de excitación/inflamación que emite la glía activan a la glía adyacente, lo que perpetúa y propaga en la médula espinal la hipersensibilidad neuronal. En la microscopía se observa la astroglía medular activada (*izquierda, verde brillante*), que llena el cuerno dorsal derecho de una rata (donde residen las neuronas del GRD y las neuronas medulares), diez días después de una lesión en el nervio ciático de la pata derecha del animal. Las células gliales del cuerno dorsal izquierdo (*derecha*) se mantienen en reposo.



ANDREW SWIFT (*ilustración*); DE: «NERVE CONDUCTION BLOCKADE IN THE SCIATIC NERVE PREVENTS BUT DOES NOT REVERSE THE ACTIVATION OF P38 MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN SPINAL MICROGLIA IN THE RAT SPARED NERVE INJURY MODEL», POR YEONG-RAY WEN ET AL., EN *ANESTHESIOLOGY*, VOL. 107, ENERO DE 2007 (*micrografías*)



A lo largo de los dos últimos decenios, la glía ha venido mostrando la multitud de mecanismos de detección de la actividad eléctrica neuronal que posee. Mencionemos los canales para detectar potasio y otros iones liberados por las neuronas excitadas, y receptores superficiales para detectar los mismos neurotransmisores que utilizan las neuronas para comunicarse a través de las sinapsis. El glutamato, el ATP y el óxido nítrico se encuentran entre los neurotransmisores más importantes liberados por las neuronas y detectados por la glía; pero hay muchos otros.

Semejante conjunto de sensores permite a la glía supervisar la actividad eléctrica de los circuitos neuronales diseminados por el organismo y el cerebro, y responder a cambios en las condiciones fisiológicas [*véase* «Células de la glía», R. Douglas Fields; Investigación y Ciencia, junio de 2004].

Una vez los científicos se percataron del amplio espectro de respuestas gliales a la actividad neuronal, la atención se volvió hacia el comportamiento sospechoso de estas células de apoyo en los puntos de conexión del circuito del dolor. Si la

glía registrase la transmisión neuronal del dolor, ¿la condicionaría? Transcurrido un siglo desde la observación de Nissl de que la glía respondía ante una lesión en un nervio, un sencillo experimento demostró la hipótesis de que la glía contribuía al desarrollo del dolor crónico. En 1994, en el grupo de Stephen T. Meller, de la Universidad de Iowa, inyectaron en ratas una toxina que mataba de forma selectiva a los astrocitos; averiguaron luego si se había reducido la sensibilidad de los animales ante estímulos dolorosos. No ocurrió eso. Dedujo que los astrocitos no desempeñaban ninguna función visible en la transmisión del dolor agudo.

A continuación, inyectaron en las ratas del experimento una sustancia irritante de las fibras nerviosas; les provocaba también el desarrollo gradual de dolor crónico, semejante al que sufría Helen mucho después de que el accidente de coche irritara los nervios de su tobillo. Los animales inyectados con la toxina contra los astrocitos desarrollaron un dolor crónico mucho más leve: ello ponía de manifiesto que los astrocitos eran responsables de la aparición del dolor crónico tras una lesión del nervio. Las investigaciones posteriores han revelado el mecanismo inductor.

La glía libera varias moléculas que incrementan la sensibilidad en las neuronas del GRD y de la médula espinal que transmiten las señales de dolor hasta el cerebro; entre estas moléculas sensibilizadoras se cuentan factores de crecimiento y algunos de los neurotransmisores que producen las neuronas. La rápida excitación de las neuronas y los cambios neuronales que induce son interpretados por la glía como una señal de sufrimiento neuronal. En respuesta, la glía libera las moléculas sensibilizadoras, con un doble fin: facilitar la emisión de señales para aliviar el estrés de las neuronas e iniciar su curación.

Otras moléculas de vital importancia que genera la glía en respuesta a daños neuronales y a otras patologías son las citoquinas, que operan a modo de potentes balizas químicas que atraen a las células inmunitarias hasta el lugar donde se ha producido una lesión. Imaginemos el problema al que se enfrenta una célula de nuestro sistema inmunitario cuando trata de encontrar una astillita clavada en la punta de un dedo; viene a ser buscar una aguja en un pajar. Potentes citoquinas liberadas por las células dañadas por la astilla indican a las células inmunitarias de la sangre y de la linfa que deben acudir de inmediato hacia la punta del dedo para combatir la infección e iniciar la reparación. Inducen también cambios en el tejido y en los vasos sanguíneos locales que facilitan la labor de las células inmunitarias y promueven la cicatrización, sin dejar de provocar enrojecimiento e hinchazón. En conjunto, los efectos de la señalización mediante citoquinas corresponden a la inflamación.

Una astilla demuestra la eficacia de las citoquinas en el cumplimiento de su tarea de dirigir las células inmunitarias hacia una herida. Con todo, resulta más impresionante todavía cuán dolorosa puede llegar a ser una astillita clavada. Un dolor que es desproporcionado en relación con el minúsculo daño tisular producido. En poco tiempo, la propia región que rodea a la astilla se hincha y se torna dolorosamente sensible, aun cuando no sufran daños las células epiteliales vecinas. El dolor que sentimos alrededor de una herida está provocado por otra actividad de las citoquinas inflamatorias: potencian la sensibilidad de las fibras del dolor. La hipersensibilización de los sensores del dolor en las proximidades de una herida es la forma que tiene el organismo de hacer que dejemos tranquila la herida y pueda así cicatrizar.

En general, la fuente de citoquinas del sistema nervioso no son las neuronas, sino la glía. Y de la misma forma en que las citoquinas hipersensibilizan las terminaciones nerviosas que rodean a una astilla clavada en la punta del dedo, las citoquinas liberadas por la glía en la médula espinal en respuesta a una señalización del dolor intensiva se propagan hacia las fibras nerviosas adyacentes y promueven que se tornen, asimismo, hipersensibles. Puede que las neuronas hipersensibilizadas inicien un ciclo de excitación frenética; la glía responde entonces mediante un aumento de la liberación de factores sensibilizadores y citoquinas en un intento por mitigar el estrés neuronal, pero termina prolongándolo. Cuando ello ocurre, el dolor se origina en el interior de la médula espinal a partir de fibras nerviosas que no han resultado directamente dañadas.

Las respuestas iniciales de la glía frente a una lesión son beneficiosas para la cicatrización, pero si resultan demasiado intensas o se prolongan demasiado, aparece el dolor crónico. Varios grupos de investigación han aportado datos sobre los ciclos de retroalimentación, en cuya virtud la glía prolonga la liberación de los factores de sensibilización y las señales inflamatorias que resultan

ALGUNOS DATOS

Entre el **10** y el **20 %** de la población de EE.UU. y Europa padece dolor crónico.

El **59 %** de quienes sufren dolor crónico son mujeres.

El **18 %** de los adultos con dolor crónico recurre a terapias alternativas.

Solo el **15 %** de los médicos de atención primaria se sintieron cómodos tratando a pacientes con dolor crónico.

El **41 %** de los médicos afirman que esperarían hasta que los pacientes les reclamen específicamente analgésicos narcóticos antes de prescribírselos.

(P. Mäntyselkä et al., en *Pain*, vol. 89, n.os 2-3, enero de 2001, J. Hasselström et al., en *European Journal of Pain*, vol. 6, n.º 5, octubre de 2002, Oye Gureje et al., en *Journal of the American Medical Association*, vol. 280, n.º 2, julio de 1998, H. Breivik, en *European Journal of Pain*, vol. 10, n.º 4, mayo de 2006, *1999 national pain survey executive summary, Complementary therapies for pain management*. Por E. Ernst, M. H. Pittler y B. Wider, Elsevier Health Sciences, 2007, Michael Potter et al., en *Journal of Family Practice*, vol. 50, n.º 2, febrero de 2001)

Factores de riesgo para el dolor crónico de cervicales o espalda

- Edad avanzada
- Ansiedad
- Ser mujer
- Depresión
- Levantar un peso excesivo
- Vivir solo
- Consumo de nicotina
- Sedentarismo
- Obesidad
- Trabajo repetitivo
- Estrés
- Insatisfacción laboral

GETTY IMAGES

Nuevos analgésicos

Un compuesto sintético obtenido por unión de la morfina a un azúcar resulta más eficaz y produce menos efectos secundarios que la morfina

GREGORIO VALENCIA, GEMMA ARSEQUELL, MÒNICA ROSA, RAQUEL E. RODRÍGUEZ Y JESÚS JIMÉNEZ-BARBERO

El dolor crónico y agudo constituye un problema médico para el que aún no se ha encontrado una solución satisfactoria. Además de afectar gravemente al estado físico y psíquico de los pacientes, sus repercusiones sociales alcanzan dimensiones epidémicas. Por todo ello, el coste económico asociado al dolor en términos de gasto médico, incapacidad laboral y pérdida de productividad es incalculable.

En muchos casos, la mejor solución disponible para ese tipo de dolor sigue siendo la morfina, fármaco que viene empleándose desde hace más de un siglo. Sin embargo, la morfina dista mucho de ser el compuesto ideal para aliviar el dolor en tratamientos que se prevén largos, continuados y crónicos. Su administración produce una serie de efectos secundarios importantes (depresión respiratoria, tolerancia, dependencia y estreñimiento) que hacen que el tratamiento deba ser discontinuado en un gran número de casos. Se requiere, pues, el desarrollo de nuevos analgésicos que no presenten tantos problemas asociados.

Metabolismo de la morfina

La acción principal de la morfina tiene lugar en el sistema nervioso central por interacción con los receptores opioides. Para ello, la morfina debe atravesar la barrera que separa la sangre del cerebro (barrera hematoencefálica). Además, hoy se sabe que, tras la administración de una dosis de morfina, el 90 por ciento de esta se transforma, en el hígado, en una serie de metabolitos.

Los dos metabolitos principales (M3G y M6G) se producen por unión de la morfina a un derivado de la glucosa (ácido glucurónico). Ello los hace muy solubles en agua y, por tanto, fácilmente eliminables por los riñones. El más abundante es el M3G: representa entre el 45 y el 55 por ciento de la morfina convertida; entre el 10 y el 14 por ciento corresponde al M6G.

Durante largo tiempo se creyó que esos metabolitos estaban desprovistos de toda actividad y que se originaban por una vía de desintoxicación del organismo. Sin embargo, se ha descubierto que el M6G presenta una actividad farmacológica semejante a la de la morfina (el M3G no presenta actividad analgésica). La administración de M6G a animales de laboratorio y a humanos provoca un efecto analgésico que duplica el de la misma dosis de morfina y con menores efectos secundarios. Esos resultados han despertado el interés de la industria farmacéutica. El compuesto se encuentra en estudios clínicos en fase III para el dolor postoperatorio.

Manósido de morfina

Con esos precedentes, nos propusimos estudiar la función del ácido glucurónico en la actividad biológica de los metabolitos M3G y M6G. El objetivo principal de nuestro proyecto era encontrar nuevas moléculas emparentadas con ellos, aunque con un mejor perfil de actividad analgésica.

El resultado más interesante llegó tras sintetizar una serie de derivados de M6G en los que se sustituyó el ácido glucurónico por monosacáridos (glucosa, galactosa y manosa). Mediante el estudio de su acti-

en el dolor neuropático. Se están experimentando formas de revertir los procesos, que han permitido ya mejorar la eficacia de los narcóticos utilizados para el tratamiento del dolor agudo.

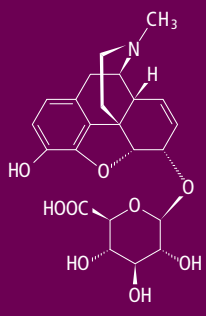
Cortar de raíz el dolor

En el pasado, todos los tratamientos para el dolor crónico buscaban frenar la actividad de las neuronas. Pero no podemos aplacar el dolor, si la glía continúa excitando las células nerviosas. Los conocimientos sobre el modo en que la glía cae en semejante círculo vicioso de sensibilización nerviosa nos están conduciendo a nuevas estrategias dirigidas contra la glía disfuncional, con la esperanza de detener una de las principales causas del dolor neuropático. Los ensayos experimentales sobre tratamiento del dolor neuropático a través de la modulación de la glía se centran en la desactivación de las células gliales, el bloqueo de las moléculas y las señales que desencadenan la inflamación y el suministro de señales antiinflamatorias.

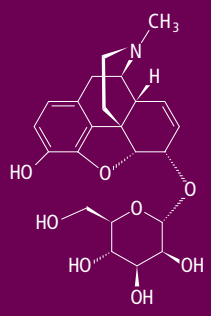
En experimentos realizados con animales, Joyce A. DeLeo y sus colaboradores, de la Escuela Médica de Dartmouth, han demostrado que la propentofilina suprime la activación de los astrocitos y, por tanto, el dolor crónico. El antibiótico minociclina evita que las neuronas y la glía fabriquen citoquinas inflamatorias y óxido nítrico, al tiempo que reduce la migración de la microglía hacia el lugar de la herida; ello sugiere que este medicamento podría prevenir la hiperactivación de la glía.

Una estrategia parecida se centra en los receptores de tipo Toll (TLR), proteínas alojadas en la

CORTESÍA DE G. VALENCIA, G. ARSEQUELL, M. ROSA, R. E. RODRÍGUEZ Y J. JIMÉNEZ-BARBERO



M6G



M6Man

COMPONENTE DEL OPIO
Del látex que exudan las cabezas verdes de la adormidera (*Papaver somniferum*) se extrae el opio. La morfina es uno de los componentes del opio.

vidad biológica se descubrió que la sustitución por manosa daba lugar a un compuesto muy activo. Se trata del morfin-6-il-alfa-D-manopiranósido (M6Man), que presenta una potente actividad antinociceptiva (actividad analgésica en animales).

En los dos tipos de modelo animal de dolor ensayados (presión en la pata y desviación de la cola en ratas) y en las mismas condiciones, M6Man desarrolla una acción 100 veces más potente y dos veces más duradera (5 horas) que la morfina. Se comprobó también que el compuesto se une a los receptores opioides con una afinidad dos veces mayor que la morfina. Asimismo, parece que este manósido de morfina no produce tolerancia: sigue manteniendo la misma actividad tras 10 dosis consecutivas sin observarse cambios metabólicos notables en los animales. La presión arterial y el ritmo cardíaco tampoco se ven afectados de forma notable por la administración de este producto.

Para comprender la elevada actividad de M6Man, se llevó a cabo un estudio conformacional. Nos proponíamos comprobar o descartar la hipótesis según la cual el paso de la barrera hematoencefálica por moléculas del mismo tamaño y solubilidad en agua que M6G se produce gracias a que ambas partes de la molécula, el azúcar y la morfina, se pliegan una sobre otra de modo que los grupos polares quedan ocultos y, por tanto, aumenta la afinidad por la barrera. Los estudios de M6G y M6Man mediante técnicas de resonancia magnética nuclear de alta resolución y cálculos de mecánica y dinámica molecular han descartado esa hipótesis. En ninguna de las dos moléculas se observan cambios conformacionales que expliquen un mayor paso a través de la barrera. Los resultados sugieren que la potencia analgésica de esas moléculas guarda relación con su distinto comportamiento dinámico. Quizá se podría generalizar a otros fármacos el efecto de los carbohidratos sobre la morfina y hallar derivados que mejorasen las propiedades farmacológicas de la molécula original.

Gregorio Valencia, Gemma Arsequell, Mònica Rosa
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (CSIC), Barcelona
Raquel E. Rodríguez
Instituto de Neurociencias de Castilla y León Universidad de Salamanca
Jesús Jiménez-Barbero
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) Madrid

superficie de las células gliales que reconocen ciertos indicadores de sufrimiento celular e instan a la glía para que empiece a liberar citoquinas. El equipo que dirige Linda R. Watkins, de la Universidad de Colorado en Boulder, ha demostrado en animales que la utilización de un compuesto experimental para bloquear un subtipo de TLR (TLR-4) en las células gliales de la médula espinal revertía el dolor neuropático que se originaba tras lesionar el nervio ciático. También reviste interés el hecho de que la naloxona, un fármaco utilizado para aliviar los efectos de los opiáceos en los tratamientos contra la drogadicción, bloquea, asimismo, las respuestas gliales que se producen tras la activación de TLR-4. Watkins ha demostrado, en ratas, que la naloxona revierte el dolor neuropático totalmente desarrollado.

Existe otra droga que viene utilizándose desde antaño para aliviar el dolor y que funciona allí donde muchos medicamentos fallan: nos referimos a la marihuana, cuyo uso con fines medicinales se ha legalizado en varios países. Las sustancias de la planta de la marihuana imitan a los cannabinoides, compuestos del cerebro que activan determinados receptores de las neuronas y regulan la transmisión neuronal de señales.

Existen en el cerebro y en el sistema nervioso dos tipos de receptores cannabinoides, CB1 y CB2. Cada uno desempeña una función: la activación del receptor CB2 alivia el dolor; la activación de CB1 induce los efectos psicoactivos de la marihuana. Sorprendentemente, el receptor CB2 que alivia el dolor no se halla en las neuronas del dolor, sino en la glía. Cuando los cannabinoides

Calmar la glía

Se ha demostrado que algunas sustancias modulan la actividad de la glía; se están ensayando para comprobar si podrían utilizarse en tratamientos contra el dolor neuropático o para reducir la tolerancia a los opiáceos y el síndrome de abstinencia. (El asterisco indica fármacos que ya están comercializados con otros fines.)

SUSTANCIA	MECANISMO	ESTADO DE LOS ENSAYOS
AV411*	Inhibe la actividad de los astrocitos	Ensayos en humanos para comprobar su eficacia a la hora de potenciar la acción de la morfina y reducir los síntomas del síndrome de abstinencia; se han completado los test de seguridad para el dolor
Etanercept*	Las señales antiinflamatorias apaciguan a la glía	Ensayos en humanos para tratar el dolor neuropático tras una intervención quirúrgica
Interleuquinas* (citoquinas)	Las señales antiinflamatorias apaciguan a la glía	Ensayos para el dolor, en células y animales
JWH-015	Activa los receptores de cannabinoides CB2, que alivian el dolor	Ensayos para el dolor, en células y animales
Metionina sulfoximina*	Inhibe el procesamiento de los neurotransmisores por parte de los astrocitos	Ensayos para el dolor, en células y animales
Minociclina*	Inhibe la activación de la microglía	Ensayos para el dolor, en células y animales
Propentofilina	Inhibe la actividad de los astrocitos	Se han completado los test de seguridad para el dolor en humanos
Sativex*	Activa los receptores de cannabinoides	Ensayos en humanos para comprobar la eficacia frente al dolor neuropático relacionado con el cáncer y el sida, y frente a la neuropatía diabética
SLC022	Inhibe la actividad de los astrocitos	Ensayos en humanos para tratar el dolor neuropático relacionado con el herpes

se unen a los receptores CB2 de la microglía, las células restringen sus señales inflamatorias. La investigación reciente ha demostrado que, con el desarrollo del dolor crónico, aumenta el número de receptores CB2 de la microglía, una señal de que las células trabajan por captar más cannabinoides de su alrededor y así conseguir un alivio analgésico. Las compañías farmacéuticas están desarrollando analgésicos que operen sobre los receptores CB2 de la glía sin efectos colaterales.

El bloqueo de las citoquinas inflamatorias con antiinflamatorios ya existentes, como la anakinra (Kineret) y el etanercept (Enbrel), mitiga también el dolor neuropático en modelos animales. Varios grupos han demostrado, sobre animales, que el dolor neuropático se atenuaba mediante la adición de citoquinas antiinflamatorias, como la interleuquina-10 o la IL-2. Dos medicamentos, la pentoxifilina y el AV411, inhiben la inflamación al estimular la producción de IL-10 en las células. A mayor abundamiento, varios equipos han logrado revertir (en animales) el dolor neuropático durante un período de hasta cuatro semanas mediante la introducción intramuscular o intramedular de los genes productores de IL-10 e IL-12.

Algunos de esos fármacos se han utilizado en ensayos clínicos contra el dolor en humanos; entre ellos, el AV411, que en Japón se administra como antiinflamatorio en tratamientos contra la apoplejía. Un ensayo realizado en Australia ha demostrado que los pacientes con dolor reducían voluntariamente su dosis de morfina mientras se les trataba con el fármaco, señal de que AV411 contribuía a apaciguar su dolor. Pero AV411 podría operar mediante mecanismos que van más allá de calmar el dolor provocado por la inflamación, lo que conferiría un giro sorprendente a la historia de la relación entre la glía y el dolor.

Restaurar el equilibrio

La morfina constituye uno de los analgésicos más potentes que se conocen. Los médicos, sin embargo, no acaban de fiarse de sus diabólicas propiedades (muchos ni siquiera lo administran en el tratamiento de pacientes con cáncer terminal). Lo mismo que la heroína, el opio y los narcóticos modernos como el OxyContin, la morfina debilita la comunicación entre las neuronas de la médula espinal, con la disminución consiguiente de la transmisión de las señales de dolor.

El poder analgésico de la morfina y de otros narcóticos se desvanece con su uso continuado, vale decir, cuando se adquiere tolerancia. Para conseguir un mismo efecto, se requieren dosis cada vez mayores y frecuentes. Los pacientes con dolor crónico pueden convertirse en adictos, lo que añade a su desgracia una debilitante drogodependencia. Los médicos, temerosos de que se les acuse por haber «traficado» en lugar de haber «prescrito» esas grandes cantidades de narcóticos, se sienten obligados a administrar dosis reducidas, que ya no alivian la agonía del paciente. Algunos enfermos recurren a métodos criminales para obtener recetas ilegales y así aliviar un dolor insoportable; no faltan quienes recurren al suicidio para poner fin al sufrimiento. Se ha descubierto también que la glía es responsable de la aparición de la tolerancia a la heroína y la morfina.

Las sospechas relacionadas con la función de la glía en la tolerancia a narcóticos aparecieron tras observar que, lo mismo que los drogadictos que abandonaban de repente el consumo de heroína,

los pacientes con dependencia de narcóticos que interrumpían bruscamente su medicación sufrían los clásicos y dolorosos síntomas del síndrome de abstinencia. Los pacientes (y los heroinómanos) se vuelven tan hipersensibles, que incluso los sonidos normales y la luz les resultan extremadamente dolorosos. La similitud de esos síntomas con la hiperestesia observada en el dolor neuropático sugirió la posibilidad de una causa común.

En 2001, Ping Song y Zhi-Qi Zhao, del Instituto de Fisiología de Shanghai, estudiaron la posible intervención de la glía en el desarrollo de la tolerancia a la morfina. Cuando suministraron a ratas dosis repetidas de morfina, observaron en la médula espinal un incremento del número de astrocitos reactivos. Los cambios producidos en la glía por las inyecciones repetidas de morfina eran idénticos a los observados en la médula espinal tras una lesión o cuando se desarrollaba el dolor neuropático. Más tarde, los investigadores eliminaron los astrocitos con el mismo veneno que utilizó Meller para frenar, en ratas, el desarrollo del dolor crónico. La tolerancia a la morfina se redujo de forma brusca, señal de una participación real de la glía.

Desde entonces, numerosos grupos de investigación han tratado de bloquear varias señales entre las neuronas y la glía —mediante la desactivación de receptores gliales específicos de citoquinas—, para determinar su repercusión en la tolerancia a la morfina. Los trabajos en cuestión demuestran que el bloqueo de las señales inflamatorias que van o vienen de la glía no afecta a las sensaciones normales de dolor agudo. Ahora bien, si los bloqueantes se inyectan junto a la morfina, se necesitan dosis inferiores de morfina para conseguir el mismo alivio y se duplica la duración del efecto analgésico. De lo que se desprende que la glía contrarresta el efecto analgésico de la morfina.

Los efectos de la glía a la hora de reducir la potencia de la morfina se corresponden con la labor fundamental de la glía, que consiste en mantener el equilibrio de la actividad neuronal. A medida que los narcóticos merman la sensibilidad de los circuitos del dolor, la glía responde mediante la liberación de sustancias neuroactivas que incrementan la excitabilidad neuronal para restablecer los niveles de actividad en los circuitos neuronales. Con el tiempo, la influencia de la glía dispara la sensibilidad de las neuronas del dolor; cuando el efecto menguante que ejerce la heroína u otros analgésicos narcóticos sobre los circuitos del dolor desaparece de repente, al interrumpir el suministro de droga, las neuronas se excitan intensamente, provocando la hipersensibilidad y los dolorosos síntomas del síndrome de abstinencia. En animales de experimentación, el síndrome de abstinencia que aparece tras la adicción a la morfina se reduce de forma notable con fármacos que bloquean la respuesta de la glía.

Por tanto, la modulación de la actividad glial podría resultar clave no solo para aliviar el dolor crónico, sino también para reducir la probabilidad de que los pacientes tratados con analgésicos narcóticos se tornen adictos. ¡Qué gran ayuda representarían los medicamentos dirigidos contra la glía para quienes durante tanto tiempo han intentado controlar esas dos causas de desgracia y tragedia! En el pasado, la relación entre las neuronas, el dolor y la adicción pasó inadvertida porque se ignoraba un socio de vital importancia para las neuronas: la glía.

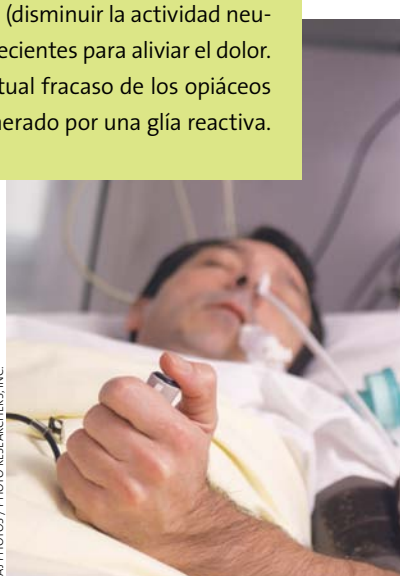
***R. Douglas Fields**, redactor jefe de la revista* Neuron Glia Biology, *ha escrito para* Investigación y Ciencia *varios artículos sobre neurociencia.*

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 400

La glía contra los opiáceos

En fecha reciente se ha realizado un descubrimiento sensacional: la glía es responsable de la pérdida de eficacia de los analgésicos opiáceos. Linda R. Watkins, de la Universidad de Colorado en Boulder, ha demostrado que la morfina, la metadona y, probablemente, otros opiáceos activan la glía de la médula espinal provocando respuestas gliales que contrarrestan los efectos analgésicos de las drogas. Las células coadyuvantes activadas empiezan a comportarse tal y como lo harían tras una lesión en un nervio: liberan un torrente de citoquinas inflamatorias y otros factores que operan sobre las neuronas hipersensibilizadas. Watkins ha demostrado que, una vez administrada la primera dosis de droga, el efecto comienza en menos de cinco minutos.

Al hacer que las neuronas se vuelvan hiperexcitables, la influencia de la glía se impone sobre los efectos normales de las drogas (disminuir la actividad neuronal); por esa razón, los pacientes solicitan dosis crecientes para aliviar el dolor. El mismo mecanismo podría subyacer bajo el habitual fracaso de los opiáceos a la hora de aliviar el dolor neuropático crónico generado por una glía reactiva.



AJ PHOTOS / PHOTO RESEARCHERS, INC.

Para saber más

Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? Elisabeth Hansson en *Acta Physiologica*, vol. 187, n.os 1-2, págs. 321-327, publicado online el 22 de mayo de 2006.

Do glial cells control pain? Marc R. Suter y col. en *Neuron Glia Biology*, vol. 3, n.º 3, págs. 255-268, agosto de 2007.

Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. Mark R. Hutchinson y col. en *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 22, n.º 8, págs. 1178-1189, publicado online el 2 de julio de 2008.

Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Erin D. Milligan y Linda R. Watkins en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, págs. 23-36, enero de 2009.

Dolor lumbar

Aunque no acabamos de conocer su etiología, han mejorado las opciones terapéuticas. A menudo, el poder curativo del propio cuerpo constituye el remedio más fiable

RICHARD A. DEYO

EN SÍNTESIS

Causas inciertas

1 El dolor lumbar es un síntoma que puede deberse a distintas afecciones, por lo que resulta difícil conocer su causa. Incluso las pruebas de imagen pueden llevar a diagnósticos erróneos.

2 El ejercicio físico constituye una medida importante para la prevención y el tratamiento de los problemas de espalda, sean agudos o crónicos.

3 Con frecuencia, el dolor lumbar desaparece de forma espontánea. Con todo, la hernia discal sigue siendo el principal motivo de cirugía de la espalda.

El catálogo de certezas de la vida suele limitarse a la muerte y a los impuestos. En una lista más verosímil habría que incluir el dolor lumbar. Hasta un 80 por ciento de los adultos lo sufren alguna vez. Se cuenta, además, entre los primeros motivos de visita al médico, de hospitalización, intervención quirúrgica y baja laboral. El coste combinado de la medicación asociado al dolor lumbar y a las compensaciones por incapacidad laboral se cifra en millones de euros. El dolor de espalda constituye, en efecto, una de las afecciones médicas no letales más importantes de nuestra sociedad. Pero eso no obsta para que su incidencia sea parangonable con la magnitud del misterio que lo acompaña.

Reparemos en la paradoja siguiente. La economía occidental es postindustrial. Retrocede el trabajo pesado, se multiplican los sistemas automáticos y se van generalizando los robots. Por su parte, la medicina ha perfeccionado el diagnóstico por imagen de la médula espinal y ha desarrollado nuevas formas de tratamiento quirúrgico y médico. A pesar de todo, la incapacidad laboral debida al dolor de espalda está en aumento.

Considerar experto en dolores de espalda al médico quizá sea excesivo. En la mejor de las hipótesis, la medicina tiene una comprensión limitada de esa patología. Y lo que es peor, la pervivencia de ideas añejas podría haber agravado el problema. Las normas de antaño se basaban en pruebas débiles de inferencia fisiológica e informes de casos clínicos, más que en hallazgos clínicos obtenidos mediante ensayos rigurosos y controlados.

El lado bueno del asunto es que la mayoría de los pacientes se recuperarán bien y pronto, pese a la intensidad del dolor. Este pronóstico conserva su validez con independencia del tratamiento e incluso sin tratamiento alguno. Solo una minoría de pacientes causarán baja laboral. La mayoría de los que tengan que faltar al trabajo se podrán reincorporar antes de que transcurran seis semanas y solo una pequeña fracción cursará baja definitiva (alrededor de un uno por ciento de la fuerza laboral padece una incapacidad crónica causada por problemas de espalda). En conjunto, pues, el pronóstico de quien padezca dolor lumbar agudo es bastante bueno. El lado malo estriba en la recurrencia, frecuente. En su mayoría, los pacientes experimentarán algún otro episodio. Para nuestra fortuna, las recurrencias tienden a asemejarse al episodio original y la recuperación torna a ser general, pronta y espontánea.

Desafío diagnóstico

El dolor lumbar es un síntoma que puede traducir distintas afecciones lumbares. Parte del misterio del dolor de espalda deriva del desafío diagnóstico que supone desentrañar su origen dentro de un sistema mecánico y bioquímico con muchos componentes, cualquiera de los cuales puede resentirse. Podrían intervenir las lesiones musculares y ligamentosas, lo mismo que la artritis de articulaciones compuestas y discos intercalares. Podría causarlo la herniación de un disco, esto es, la protrusión del material acolchado interno, si irrita una raíz nerviosa adyacente. El pinzamiento de un nervio puede, a su vez, deberse a una estenosis o estrechamiento del canal espinal; la estenosis suele ir asociada a envejecimiento y desgaste de discos, articulaciones planas y ligamentos del canal espinal.

El dolor lumbar podrían explicarlo las alteraciones congénitas espinales. Las estructuras resultantes no suelen dar síntomas, pero pueden acarrear problemas en función del grado de severidad. De su existencia podríamos culpar, también, a las enfermedades del riñón, del páncreas, aorta y

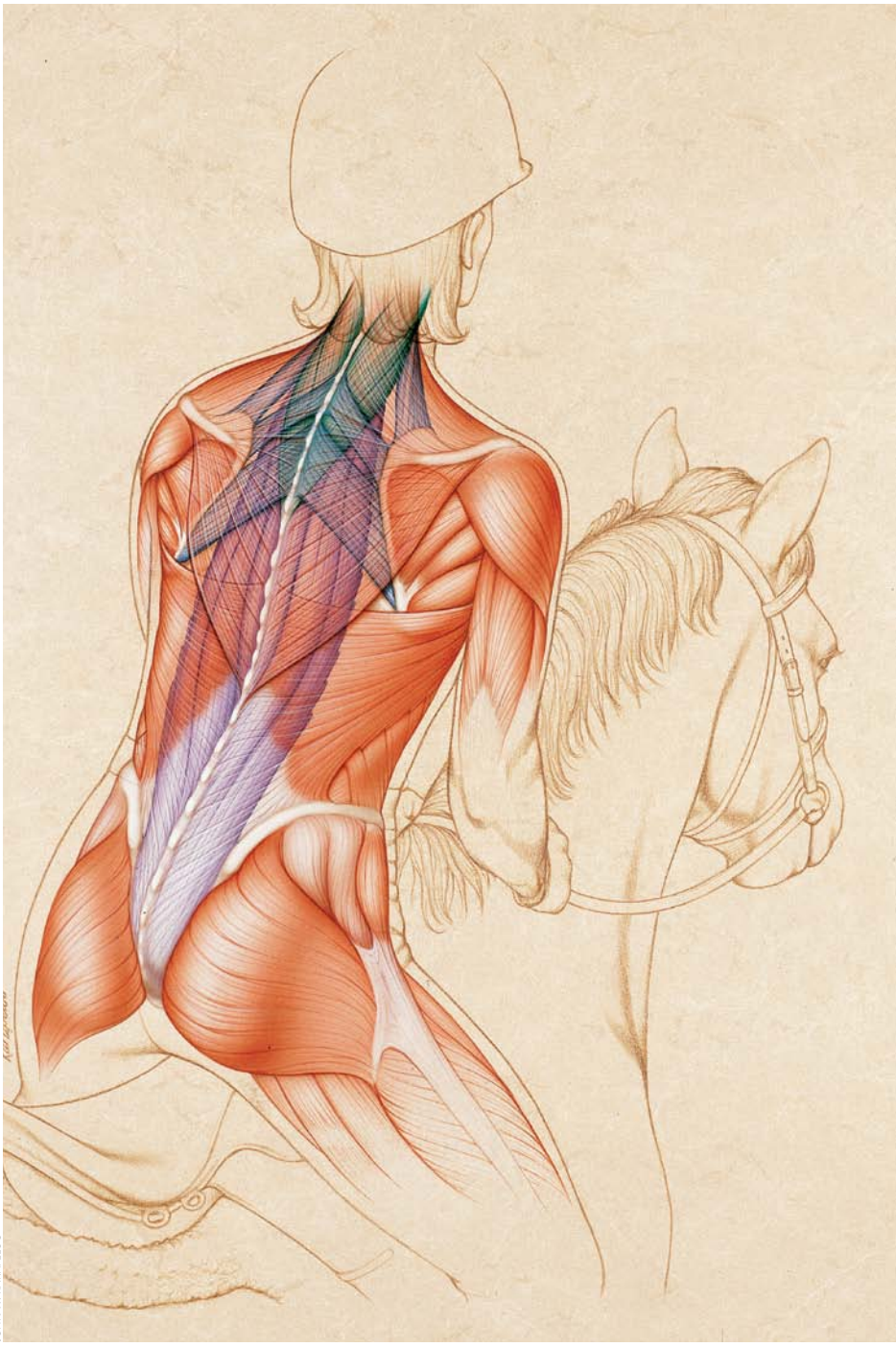
ANATOMÍA COMPLEJA

La región lumbar abarca varias estructuras, cualquiera de las cuales puede ser responsable del dolor. Las más obvias, los músculos que rodean la columna vertebral. Otras fuentes potenciales de dolor residen en los poderosos ligamentos que unen las vértebras, los discos que descansan entre las vértebras ofreciendo acolchamiento, las articulaciones planas que garantizan estabilidad y un suave alineamiento, las vértebras mismas, los vasos sanguíneos y los nervios que arrancan de la médula espinal.

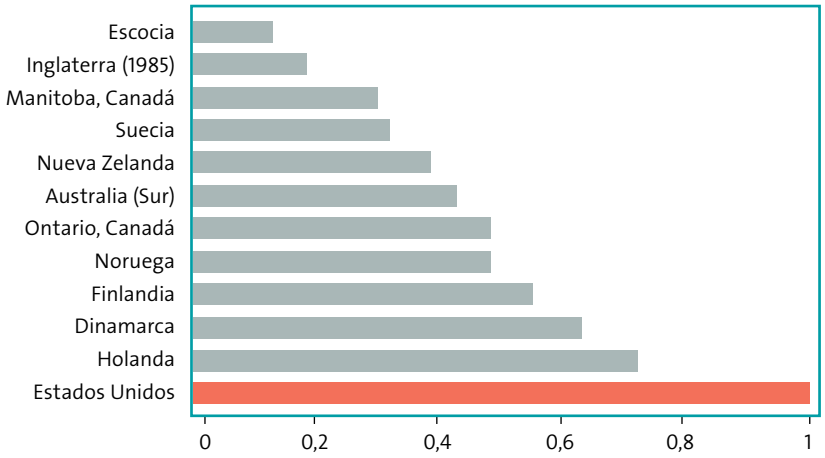
órganos genitales. Por último, el dolor lumbar podría denunciar la presencia subyacente de cáncer, infecciones óseas o formas raras de artritis, entre otras graves patologías. Por suerte, este tipo de causas son rarísimas: el 98 por ciento de los pacientes con problemas lumbares deben sus molestias a la lesión, habitualmente transitoria, de los músculos, los ligamentos, los huesos o los discos.

A la complejidad anatómica de la región lumbar se añade una de otra índole que dificulta el diagnóstico: la incierta relación entre los síntomas, las técnicas de formación de imágenes y las alteraciones anatómicas o fisiológicas. Por eso, la evaluación diagnóstica se propone, de entrada, descartar causas extremas de dolor (cáncer o infecciones), que pueden identificarse con mayor claridad, y determinar si el paciente tiene un nervio pinzado o irritado. Ello significa que hay un 85 por ciento de los pacientes sin diagnóstico definitivo. La mayoría no recuerda ningún incidente específico que desencadenara las molestias, ni se produjeron tras un esfuerzo de levantamiento de carga o de un traumatismo, factores de riesgo ambos. Lisa y llanamente, el dolor lumbar aparece. La comunidad médica, como si se hiciera eco de esa vaguedad, tampoco ha logrado acotar el origen de muchos episodios.

Parece que al dolor lumbar lo acunan las situaciones de tensión. En un estudio acometido por el grupo de Astrid Lampe, de la Universidad de Innsbruck, se ponía de manifiesto la asociación entre acontecimientos vitales que generan tensión y episodios de dolor de espalda. En un trabajo anterior, Lampe descubrió que los pacientes sin una causa física que explicara su dolor vivían más tensos que un grupo control de pacientes a los que sí se había detectado una lesión orgánica. John E. Sarno, del hospital clínico de la Universidad de Nueva York, arriba a la conclusión según



JOHN W. KARAPELOU



SEGÚN EL PAÍS

Los índices de cirugía para el tratamiento del dolor lumbar varían mucho de un país a otro. En EE.UU. se realizan cinco veces más operaciones que en Inglaterra. Las distintas actitudes culturales desempeñan un papel sutil en la percepción y el tratamiento del dolor de espalda, en el que la cirugía es un ejemplo claro. En Omán, donde el dolor lumbar era frecuente, se desconocía la incapacidad por esta causa hasta la introducción de la medicina occidental, según un informe del ministro de Sanidad de 1986.

la cual los estados de carga emocional no resuelta producen tensión física que a su vez provocan dolor. Afirma que, en esta situación, el dolor permite desviar el estrés potencial que supondría enfrentarse a los conflictos psicológicos. Sarno ha recurrido con éxito a terapia psicológica en determinados pacientes.

El dolor muscular que aparece después de la actividad física es una causa probable de dolor lumbar, al igual que el desgaste natural de los discos y ligamentos que favorecen los microtraumatismos en estas estructuras, sobre todo a partir de cierta edad. Pero el diagnóstico de la causa genuina del dolor en un paciente dado puede resultar algo más próximo al arte que a la ciencia. Excluidas las enfermedades más graves, la recuperación espontánea es la regla; no hay necesidad, pues, de llegar a un diagnóstico exacto en la mayoría de los casos.

La falta de recursos para alcanzar un diagnóstico definitivo de la causa de dolor lumbar determinó que Daniel C. Cherkin, de Puget Sound, y mi grupo, de la Universidad de Washington, realizaran un sondeo, a escala nacional, entre médicos de distintas especialidades. Preguntábamos a los sujetos de la muestra cómo tratarían a pacientes hipotéticos. Exacto reflejo de la incertidumbre que rodea al tema, las recomendaciones variaban mucho. Podría resumirse la discrepancia en el subtítulo que se dio a la publicación de los datos: «De tal médico tal receta». Los reumatólogos doblaban la frecuencia de solicitud de pruebas de laboratorio que permitieran identificar afecciones de las articulaciones. Los neurocirujanos recurrieron con doble frecuencia a técnicas radiológicas en busca de hernias de disco. Los neurólogos tendían a triplicar la exigencia de electromiogramas para detectar un origen nervioso. La confusión que reina entre los pacientes no es menor que la de los médicos.

Pruebas dudosas

Hasta ayer mismo, la radiografía de columna constituía una etapa obligada para todos. La investigación ha ido desvirtuando su necesidad. En primer lugar, un estudio sueco de diez años de duración ha demostrado que las radiografías añaden poco a la exploración física realizada en la consulta, al menos en pacientes menores de 50 años. Solo se detecta un hallazgo inesperado en uno de cada 2500 sujetos irradiados.

En segundo lugar, la investigación epidemiológica ha demostrado que se atribuye el origen del dolor a muchas afecciones de la columna vertebral, cuando, en realidad, no guardan vinculación alguna con los síntomas. En distintos países, muchos individuos asintomáticos hubieron de pasar por la pantalla por razones laborales o revisiones rutinarias en incorporación a filas; pues bien, las estadísticas correspondientes revelan que las alteraciones de la columna y la médula son tan frecuentes entre personas asintomáticas como en las que sufren dolor. Las radiografías pueden inducir a confusión.

En tercer lugar, la radiografía lumbar expone inevitablemente a los órganos sexuales a radiaciones ionizantes, a una dosis mil veces superior que la de una radiografía de tórax. Por último, ni siquiera hay unanimidad entre radiólogos expertos a la hora de interpretar la misma radiografía, lo que no facilita el acierto en el diagnóstico y tratamiento. Ahora suele recomendarse que se limite la radiografía a quienes han sufrido lesiones mayores en una caída o en un accidente de automóvil.

Los médicos confiaban en que el refinamiento de las técnicas de formación de imágenes, así la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), allanarían el camino para un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos. Esperanza vana. Al igual que ocurre con la radiografía común, pueden descubrirse anomalías alarmantes en personas que no se quejaban de ningún dolor.

En 1990, Scott D. Boden y su grupo, del hospital clínico de la Universidad George Washington, estudiaron a 67 sujetos que afirmaron no haber tenido nunca dolor de espalda o ciática (dolor en

la pierna de origen lumbar). La hernia de disco, considerada a menudo culpable del dolor lumbar, se detectó por resonancia magnética en uno de cada cinco de estos sujetos menores de 60 años. La mitad de este grupo de edad presentaba protrusión discal, una afección más leve a la que también se suele responsabilizar del dolor. En más de un tercio de los mayores de 60 años se detectó mediante resonancia una hernia de disco, cerca del 80 por ciento presentaba protrusión discal y prácticamente todos cierta degeneración del disco debida a la edad. Se demostró estenosis del canal, rara en adultos jóvenes, en un quinto de esos mismos pacientes sexagenarios. En un trabajo similar publicado en 1994, el grupo de Michael N. Brant-Zawadzki, del hospital Hoag Memorial de Newport Beach, comprobó la presencia de anomalías del disco en dos tercios de los 98 participantes, que no padecían dolor. En conclusión, una hernia de disco descubierta gracias al diagnóstico por imagen solo quiere decir una cosa: que el paciente tiene una hernia de disco.

De lo anterior se desprende que el médico puede errar en su interpretación de las imágenes así obtenidas. Al menos en algunos casos, la presencia de las alteraciones detectadas es una mera coincidencia, no la causa del dolor. Más aún, hasta la mejor prueba de imagen es incapaz de identificar un simple espasmo muscular o una lesión de ligamentos, que probablemente son fuente del dolor en un porcentaje notable de pacientes. Como afirmara cierto neurocirujano: «El diagnóstico que se base exclusivamente en la resonancia magnética, sin el auxilio de pruebas clínicas objetivas, pudiera errar la causa del dolor y decidir la corrección quirúrgica, lo que constituiría el primer paso hacia el desastre». En otras palabras, la exploración física es al menos tan importante como las pruebas de imagen; y la cirugía, en aquellos pacientes cuyo dolor solo se asocia con resultados de imagen anómalos, resultar innecesaria cuando no perniciosa. Muchos médicos defienden la utilización de la tomografía computerizada y la resonancia magnética solo en aquellos pacientes que por otras razones tengan ya que acudir al quirófano.

Para complicar más la situación, la mayoría de los pacientes con dolor lumbar agudo mejoran pronta y espontáneamente. De acuerdo con un estudio comparado, no hubo diferencias, en punto al tiempo de recuperación funcional, entre pacientes de fisioterapeutas, médicos de cabecera y cirujanos ortopedas. Sí variaban los costes de un caso a otro; los más económicos eran los médicos de cabecera y los más caros, los cirujanos. El consejo hipocrático *primum non nocere* (ante todo no dañar) debiera ser determinante. Al fin y al cabo es difícil mejorar el curso natural favorable del dolor lumbar agudo.

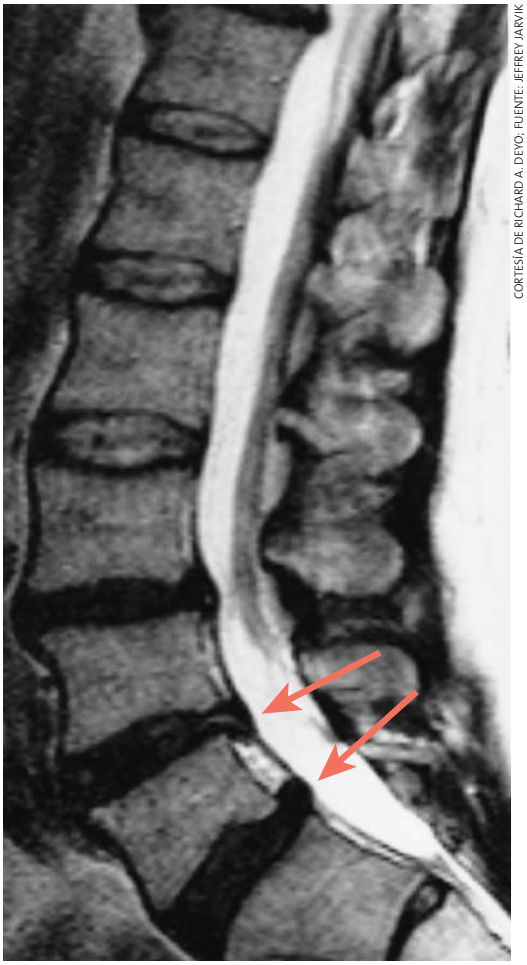
No hace todavía mucho tiempo, el reposo absoluto en cama constituía el pilar básico de la terapia. Tal prescripción se fundaba en la idea de que algunos pacientes mejoran, al menos de forma transitoria, cuando se echan, así como en la observación fisiológica de que la presión sobre los discos intervertebrales es mínima en decúbito prono. Pero el disco al que se le atribuía la causa pudiera muy bien ser inocente; además, la mayoría de los pacientes mejoran de forma espontánea. Ello no obstante, nadie se salvaba, diez años atrás, de una o dos semanas de estricto reposo. Su pérdida de popularidad ha sido casi tan drástica como lo fue en su día la de las sangrías. Hoy se la considera anatema. La mejor opción ha pasado a ser la reanudación de las actividades habituales.

Motivos principales de consulta médica primaria en adultos

(De mayor a menor incidencia)

1. Hipertensión arterial
2. Cuidados obstétricos
3. Revisiones, controles
4. Resfriados
5. Dolor lumbar
6. Depresión y ansiedad
7. Diabetes

(Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria, 1989-90)



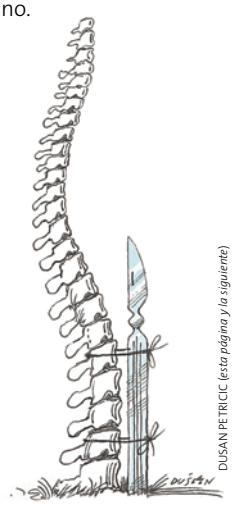
CORTESÍA DE RICHARD A. DEYO; FUENTE: JEFFREY JARVIK

ERROR DIAGNÓSTICO
La imagen anormal en una resonancia magnética de un sujeto sin sintomatología ilustra uno de los principales errores en el diagnóstico sobre el origen del dolor lumbar. Numerosos estudios han demostrado que muchas personas asintomáticas presentan protrusiones o herniaciones de disco. Este individuo padecía dos herniaciones (*flechas*) y otras anomalías discales.

Mitos relativos al dolor lumbar

MITO 1

Toda hernia discal precisa de corrección quirúrgica. Los cirujanos están de pleno acuerdo en quién debe entrar en el quirófano.



DUSAN PETRICIC (*esta página y la siguiente*)

MITO 2

La radiografía tradicional y las nuevas técnicas de obtención de imágenes (tomografía computerizada y resonancia magnética) permiten identificar la causa del dolor.

MITO 3

Ante un dolor de espalda hay que descansar hasta que desaparezca.

MITO 4

La mayoría de los episodios de dolor lumbar están causados por traumatismos o por levantar pesos.

Por la época en que se indicaba el reposo en cama, mi grupo lo sometió a prueba a través de la comparación entre descansos de siete días y de solo dos. Encontramos unos resultados sorprendentes. Ni a las tres semanas ni a los tres meses se apreciaban diferencias en lo concernientes al alivio del dolor, a los días de suspensión de la actividad, al desenvolvimiento diario o a la satisfacción con la atención médica. No hubo más diferencia que los días de baja laboral. Pero ni la intensidad del dolor, ni su duración ni las alteraciones detectadas en la exploración física sirvieron para poder calcular cuánto tiempo estaría de baja el paciente. El único factor que predecía la duración de la baja laboral era la recomendación de cuánto tiempo se debía guardar cama.

Otros estudios han confirmado y generalizado nuestras observaciones. No se gana más con cuatro días de reposo que con dos, o con ninguno incluso. Carece de base el miedo a que la actividad exacerbe la afección y retrase la recuperación. De hecho, los pacientes con dolor lumbar agudo que mantienen su ritmo de vida normal evolucionan mejor que los que recurren al reposo o al ejercicio inmediato. Por lo que se infiere de distintos trabajos, que las personas que persisten activas a pesar del dolor agudo experimentan luego menos dolor crónico (definido como tal el que se prolonga tres meses o más) y recurren menos a los servicios sanitarios que los pacientes que guardan reposo a la espera de que remita el dolor. (La ineficacia del descanso significa que cualquiera pueda reincorporarse de inmediato al trabajo. Las personas que desarrollan trabajos físicos exigentes no podrán reanudarlo con la celeridad que sí podrán quienes se ocupen en faenas más sedentarias. A menudo resulta recomendable empezar por tareas más ligeras hasta que se progrese en la recuperación.)

Ejercicio como prevención

La investigación ha cuestionado también la eficacia de otros tipos de tratamiento pasivo. De acuerdo con ciertos estudios, la tracción sencillamente no funciona para afecciones lumbares. Más controvertida, hay indicios cada vez más claros de que la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, por débiles corrientes aplicadas a la zona dolorosa, reporta poco o ningún beneficio a largo plazo. De manera similar, la inyección de fármacos del grupo de la cortisona en las articulaciones compuestas no parece mejor que la inyección de una solución salina.

En cambio, sí va quedando palmario que el ejercicio forma parte importante de la prevención y el tratamiento de los problemas de espalda, sean agudos o crónicos. No hay un ejercicio específico que baste por sí mismo. Los programas eficaces combinan ejercicios aeróbicos para el mantenimiento físico general con entrenamiento específico encaminado a mejorar la potencia y resistencia de los músculos de la espalda.

Una revisión exhaustiva de estudios clínicos sobre actividad física y dolor de espalda descubrió que los programas de ejercicios regulares, si se iniciaban precozmente una vez había remitido el dolor, prevenían las recurrencias y reducían las bajas laborales en pacientes con dolor agudo. El poder preventivo del ejercicio era mayor que el de los programas educativos (por ejemplo, cómo levantarse) o los cinturones abdominales que limitan la movilidad de la columna. También se beneficiaban del ejercicio los pacientes con dolor crónico. Mas, a diferencia de los pacientes con dolor agudo, que a través de la reanudación de las actividades cotidianas dieron un resultado mejor que a través del ejercicio, los individuos con dolor crónico mejoraban de forma sustancial realizando ejercicio incluso durante el dolor.

La incapacidad de la medicina para curar un alto porcentaje de personas con dolor de espalda ha hecho de esta afección uno de los motivos por los que los pacientes buscan un tratamiento alternativo, entregándose a los quiromasajistas o acudiendo a la acupuntura. Predomina, de lejos, la primera opción. Además, las pruebas revelan con consistencia creciente que la manipulación de la columna puede ser un remedio eficaz a corto plazo para quien atraviese un episodio de dolor de espalda. Otra cosa es a largo plazo. No tenemos base para asegurar que, a la larga, el quiromasajista u otros tratamientos alternativos ayuden a aliviar el dolor. La recuperación espontánea es, muy verosímilmente, la causa de que haya apasionados defensores de opciones terapéuticas tan dispares.

¿Intervención quirúrgica?

En el otro extremo del espectro se encuentra la cirugía. La mayoría de los especialistas coinciden en que debe indicarse la corrección quirúrgica si, además de una hernia discal definitiva en una prueba de imagen, se presentan el correspondiente síndro-

me doloroso, signos de irritación de alguna raíz nerviosa y falta de respuesta al tratamiento médico durante más de seis semanas. En estos pacientes, la cirugía puede ofrecer un alivio rápido del dolor. Por desgracia, otros sujetos que no reúnen estas condiciones también pasan por el quirófano, engrosando la larga lista de fracasos de la cirugía en el tratamiento del dolor lumbar. Si la hernia discal no es la causa del dolor, ¿por qué hemos de esperar que la intervención quirúrgica elimine el dolor?

Hacer del disco herniado el chivo expiatorio merece una reflexión más detenida. La hernia discal es una patología que se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y los 50 años; los pacientes se quejan de dolores en la pierna, acompañados de una sensación de acorchamiento y de pinchazos. El dolor de espalda suele ser menos intenso. Una resonancia magnética positiva debe ir de la mano de una exploración física que busque la constelación de signos y síntomas pertinentes (irritación de raíces nerviosas, reflejos alterados, pérdida de la sensibilidad, fuerza muscular y movilidad de la pierna) para poder imputar de forma definitiva al disco el origen del dolor.

De acuerdo con algunos trabajos, incluso con hernia discal la recuperación espontánea sería la regla. A tenor de observaciones de sesiones de resonancias magnéticas, la parte herniada del disco acostumbra encogerse con el tiempo y alrededor de un 90 por ciento de los afectados experimentan una mejoría gradual en un plazo de seis semanas. Por tanto, solo un 10 por ciento de los pacientes con hernia de disco sintomática precisarían cirugía. Si se tiene en cuenta que la hernia discal no es la causa principal de dolor lumbar, la fracción real de candidatos a cirugía rondaría solo el 2 por ciento de los aquejados.

Pese a esos datos, la hernia de disco sigue siendo el principal motivo de cirugía de la espalda. Henrik Weber, del Hospital Ullevaal de Oslo, publicó en 1983 un estudio con 280 pacientes que planteaba serias dudas sobre el entusiasmo por la intervención quirúrgica. Aunque los pasados por el quirófano aliviaban su dolor antes que los sometidos a tratamiento clínico, el tiempo se encargaba de borrar las diferencias. A los cuatro años, y también al cabo de diez, los pacientes eran virtualmente indistinguibles. Por ello se antoja razonable otorgar preferencia a las distintas intervenciones médicas a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

La estenosis espinal es el motivo principal de cirugía de la espalda en mayores de 65 años. Además, la corrección de la estenosis constituye una intervención en aumento. Pero las razones del incremento no están claras; podría reflejar la mayor capacidad de detección de la estenosis que permiten la tomografía computerizada y la resonancia magnética. Para nuestro infortunio, la justificación de la cirugía es en esta patología menos sólida que en la hernia discal. Nada tiene de extraño, pues, que existan grandes variaciones en los índices de cirugía de estenosis de canal. Por ejemplo, nuestro grupo detectó 30 intervenciones de estenosis por cada 100.000 habitantes mayores de 65 años en Rhode Island por 132 en Utah.

La cirugía de esta afección reviste, a su vez, mayor complejidad que en la hernia. En el disco herniado se resiente, por lo común, un solo nivel; en la estenosis de canal, varios. Además, sus pacientes son mayores y, por ende, más expuestos a las complicaciones de la intervención. Y, a propósito de la estenosis, se dispone de menos información sobre la efectividad comparada de las tratamientos quirúrgicos y médicos a largo plazo, que en lo que concierne a la hernia discal. Puesto que los síntomas de la estenosis suelen permanecer estables durante años y no hay que tomar una decisión urgente, deben considerarse las preferencias del aquejado.

Problema extendido

Sería un error considerar trivial una patología que cada año sufren millones de personas y genera unos costes económicos. La indiferencia colectiva, aunque insatisfactoria, sería la actitud general aconsejable. Casi todos experimentaremos su aguijón y debiéramos aceptar su presencia en nuestra vida. Una vez descartadas las afecciones más graves, será el individuo el que haga un esfuerzo para sobrellevar unas molestias que irán mejorando con los días o a las pocas semanas. La diversidad de opiniones ante la intervención quirúrgica debería mover a la prudencia. La voluntad del paciente tendría que contar bastante a la hora de decidir el tratamiento.

Richard A. Deyo *es profesor e investigador en la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón.*

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 265

MITO 5

El dolor de espalda suele ser incapacitante.

MITO 6

El reposo en cama constituye un elemento clave de la terapia.

MITO 7

Toda persona con dolor lumbar debería hacerse una radiografía de columna.

Para saber más

Physician variation in diagnostic testing for low back pain. Daniel C. Cherkin, Richard A. Deyo, Kimberly Wheeler y Marcia A. Ciol en *Arthritis & Rheumatism*, vol. 37, n.º 1, págs. 15-22, enero de 1994.

Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. Maureen C. Jensen, Michael N. Brant-Zawadzki, Nancy Obuchowski, Michael T. Modic, Dennis Malkasian y Jeffrey S. Ross en *New England Journal of Medicine*, vol. 331, n.º 2, págs. 69-73, julio de 1994.

The mindbody prescription: Healing the body, healing the pain. John E. Sarno. Warner Books, 1998.

Causas de la migraña

Aunque persiste el debate sobre el origen de esta dolencia, los últimos hallazgos abren nuevas vías terapéuticas

DAVID W. DODICK Y J. JAY GARGUS

EN SÍNTESIS

Dolor misterioso

1 La migraña es más que un simple dolor de cabeza. Especialmente insidiosa, presenta varias fases.

2 Solía considerarse un trastorno vascular, pero la investigación reciente ha demostrado que se trata de un problema neurológico relacionado con una onda de actividad neuronal que se propaga a través del cerebro.

3 El origen de la migraña puede deberse a una disfunción del tronco encefálico.

Para los más de 300 millones de personas que padecen migrañas, el dolor palpitante y atroz que caracteriza a estas debilitantes jaquecas no precisa descripción. Para quienes no la sufren, la experiencia análoga más parecida podría ser el mal de altura grave: náuseas, fotofobia (sensibilidad a la luz) y un intenso dolor de cabeza que obliga a guardar cama. «Que nadie se muera a causa de la migraña resulta, para quien esté en medio de un ataque, una dudosa bendición», escribió Joan Didion en 1979 en su ensayo *In bed* («En la cama»), perteneciente a la colección *The White Album*.

Los registros históricos sugieren que esta enfermedad viene conviviendo con nosotros desde hace, al menos, 7000 años. Sin embargo, sigue siendo uno de los trastornos médicos menos conocidos, peor diagnosticados y tratados de la forma menos adecuada. De hecho, muchas personas ni siquiera intentan buscar un tratamiento médico para su agonía, probablemente porque están convencidas de que los médicos poco pueden hacer para aliviarles, si no se muestran escépticos y hostiles. Didion escribió *In bed* hace más de tres décadas, pero algunos médicos siguen manifestándose hoy tan indiferentes como entonces: «No tenía ningún tumor cerebral, ni tensión ocular, ni hipertensión ni nada malo en absoluto; tenía, sencillamente, dolores de cabeza provocados por la migraña. Y los dolores de cabeza provocados por la migraña eran, como sabían todos los que no la sufrían, imaginarios».

Por fin, la migraña está empezando a recibir la atención que merece. Parte de ese interés nace de estudios epidemiológicos que ponen de manifiesto la elevada prevalencia de estos dolores de cabeza y el deterioro que suponen para quien los sufre. Un informe de la Organización Mundial de la Salud describió la migraña como uno de los cuatro trastornos médicos crónicos que más merman nuestras facultades. La preocupación aumenta si tenemos en cuenta los gastos que supone; estas jaquecas y sus secuelas cuestan a la economía estadounidense 17.000 millones de dólares en horas de trabajo perdidas, prestaciones por bajas laborales y gastos de atención sanitaria.

Pero la mayor parte del creciente interés por la migraña se debe a los descubrimientos en genética, a la obtención de imágenes cerebrales y a la biología molecular. Aunque la naturaleza de tales hallazgos es de muy diversa índole, parecen converger y reforzarse entre sí; por eso los investigadores confían en poder ahondar en las causas de la migraña y desarrollar terapias para prevenirla o frenarla en seco.

El ascenso de los humores

Cualquier teoría sobre la migraña debe dar cuenta de un haz de síntomas muy dispares. La frecuencia, la duración, las sensaciones que se experimentan y los factores desencadenantes presentan una amplia gama de diversidad. Quienes la padecen tienen, por término medio, uno o dos ataques al mes, que duran todo el día. El 10 por ciento los sufren cada semana; el 20 por ciento, cada dos o tres días, y hasta un 14 por ciento, más de 15 días al mes. El dolor suele atacar solo a uno de los lados de la cabeza, aunque no siempre. En las personas propensas, la migraña se desencadena a través de una serie de agentes tan diferentes, que parece casi imposible evitarla: el alcohol, la deshidratación, el esfuerzo físico, la menstruación, el estrés emocional, los cambios de tiempo,

DETROIT FREE PRESS / MCT / LANDOV

Las cuatro fases de la migraña

A diferencia de la mayoría de los dolores de cabeza, la migraña presenta varias fases, aunque no todos los que la padecen las experimentan, un aspecto este desconcertante de la enfermedad.

60 %

PRODROMO
SÍNTOMAS: Dificultad para concentrarse, bostezos, fatiga y sensibilidad a la luz y el ruido.
DURACIÓN: Entre pocas horas y pocos días.

30 %

AURA
SÍNTOMAS: Ilusiones visuales con destellos y luces, frecuentemente seguidas de ceguera o manchas oscuras con la misma configuración que las alucinaciones brillantes iniciales.
DURACIÓN: Entre 20 y 60 minutos.

100 %

DOLOR DE CABEZA
SÍNTOMAS: Dolores atroces acompañados de sensibilidad a la luz y el sonido, náuseas y vómitos. Algunas veces el dolor afecta a la mitad de la cabeza.
DURACIÓN: Entre 4 y 72 horas.

70 %

POSTDROMO
SÍNTOMAS: Persiste la sensibilidad a la luz y el movimiento, también hay somnolencia, fatiga y dificultad para enfocar; algunos pacientes la describen como la fase «zombi».
DURACIÓN: Entre pocas horas y pocos días.

Porcentaje de pacientes que sufren cada fase

Variabilidad

Las víctimas experimentan ataques de distinta duración y frecuencia. La mayoría padece migrañas uno o dos días al mes. El 10 por ciento las tiene semanalmente; hasta un 14 por ciento las sufre durante más de 15 días cada mes. Dos tercios de los 300 millones de personas que en todo el mundo padecen migraña son mujeres de entre 15 y 55 años, lo que permite inculpar a los estrógenos.

SUSAN MADDEN

los cambios estacionales, las alergias, la falta de sueño, el hambre, la altitud y las luces fluorescentes, entre otros. Las migrañas se dan en todas las edades y en ambos sexos, aunque las mujeres de entre 15 y 55 años las padecen de una forma desproporcionada: dos tercios de los casos se dan en este grupo de la población.

A lo largo de los años, los médicos han apuntado numerosas causas posibles. En la Grecia de la antigüedad clásica, Galeno las atribuyó al ascenso de los vapores, o humores, desde el hígado hasta la cabeza. La propia descripción que expuso Galeno de la hemicrania (enfermedad dolorosa que afecta, aproximadamente, a la mitad de la cabeza) corresponde a nuestra visión actual de la migraña. El término «hemicrania» acabó convirtiéndose en «migraña».

En el siglo XVII, el flujo sanguíneo reemplazó a los humores como responsable de la migraña. Salvo contadas excepciones, la hipótesis vascular dominó hasta el decenio de los ochenta del siglo pasado. La idea aceptada, basada en las observaciones e inferencias de Harold G. Wolff, del Hospital Presbiteriano de Nueva York, y otros médicos era que el dolor de la migraña surgía de la dilatación y el estiramiento de los vasos sanguíneos cerebrales, que provocaba la excitación de las neuronas generadoras de las señales del dolor. Wolff pensaba que el dolor de cabeza venía precedido por una caída de la presión sanguínea, ocasionada por la constricción de los vasos.

Observaciones recientes, mediante escáneres cerebrales, han modificado nuestra forma de entender los cambios vasculares. En múltiples ocasiones, el dolor no viene precedido de una disminución del flujo sanguíneo sino de un *aumento* (que puede llegar a ser de un 300 por ciento). Sin embargo, durante la jaqueca no se produce un aumento del flujo sanguíneo; de hecho, la circulación parece normal o, si acaso, reducida.

Tales hallazgos han arrojado luz sobre el origen de la migraña. Según la hipótesis vigente, la migraña es consecuencia de un trastorno del sistema nervioso, probablemente, de su parte más ancestral: el tronco encefálico.

El origen del aura

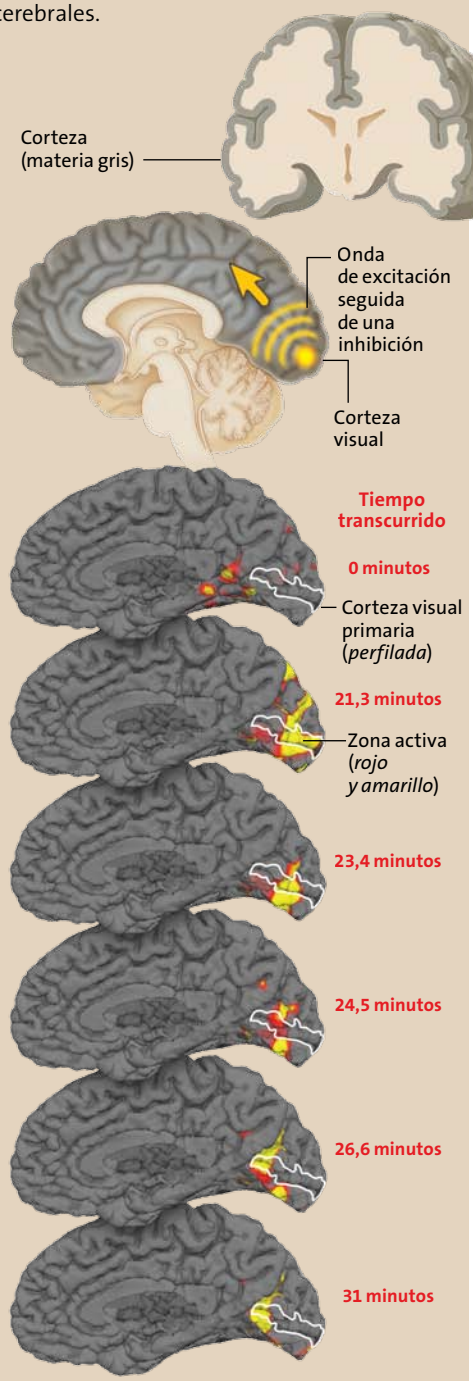
Esta nueva teoría se funda en el estudio de dos aspectos de la migraña: el aura, que precede al dolor de cabeza en el 30 por ciento de quienes la padecen, y la propia jaqueca. El término «aura» viene utilizándose desde hace casi dos milenios para describir las alucinaciones sensoriales que se tienen justo antes de algunos ataques epilépticos. Durante un siglo ha venido designando la aparición de numerosas migrañas. (La epilepsia puede darse en personas con migraña y viceversa; se desconocen las razones.)

La forma habitual del aura corresponde a una ilusión visual de estrellas brillantes, chispazos, destellos de luz, rayos o patrones geométricos que a menudo van seguidos de manchas oscuras que conservan la misma forma que la imagen brillante original. En algunos individuos, el aura incluye una sensación de cosquilleo, debilidad o ambas, en uno de los lados del cuerpo, así como dificultad para hablar. Con frecuencia, precede al dolor de cabeza, pero puede declararse después de haber comenzado este y persistir mientras dura.

El aura parece surgir de la depresión cortical propagada (una especie de «tormenta cerebral», que ya en el siglo XIX Edward Lieving propuso como causa de la migraña). Aunque el primero que describió el fenómeno en animales fue Arístides Leão en 1944, hasta hace poco no se le relacionó experimentalmente con la migraña. La depresión cortical propagada corresponde a una onda de intensa actividad de las neuronas que

Tormenta cerebral

El aura surge a raíz de una depresión cortical propagada: una onda de señalización excesiva se propaga a través de una amplia superficie del cerebro, seguida de un silencio anormal en las regiones, hiperactivadas con anterioridad. La propagación cursa por la corteza a una velocidad de dos o tres milímetros por minuto; recientemente se ha observado mediante técnicas de formación de imágenes cerebrales.



TAMI TOLPA (*ilustraciones del cerebro*); CORTESÍA DE NOUCHINE HADJIKHANI (*escáneres cerebrales*)

se propaga a través de una franja notable de la corteza cerebral, sobre todo en las regiones que controlan la visión. Esa fase de hiperexcitabilidad va seguida de una onda de inhibición neuronal extensa y prolongada. Durante la fase inhibidora, las neuronas se hallan en un estado de «animación suspendida», sin que entonces puedan ser excitadas.

La actividad neuronal está controlada mediante un flujo cuidadosamente sincronizado de iones de sodio, potasio y calcio a través de la membrana de las células nerviosas por medio de canales y bombas. Las bombas mantienen a las células en reposo con una elevada concentración de potasio y con concentraciones reducidas de sodio y calcio. Una neurona se excita (libera neurotransmisores) cuando el flujo de sodio y calcio hacia el interior de la célula a través de canales abiertos despolariza la membrana (aumenta la carga positiva del interior de la célula en relación con el exterior). A continuación, las células se hiperpolarizan brevemente: aumenta la carga negativa interior respecto de la exterior porque se permite una salida rápida de iones potasio. La hiperpolarización cierra los canales de sodio y calcio, y hace que las neuronas vuelvan a su estado de reposo poco después de haberse excitado. Tras haber recibido estimulaciones tan intensas, las neuronas permanecen hiperpolarizadas en exceso, o inhibidas, durante largo tiempo.

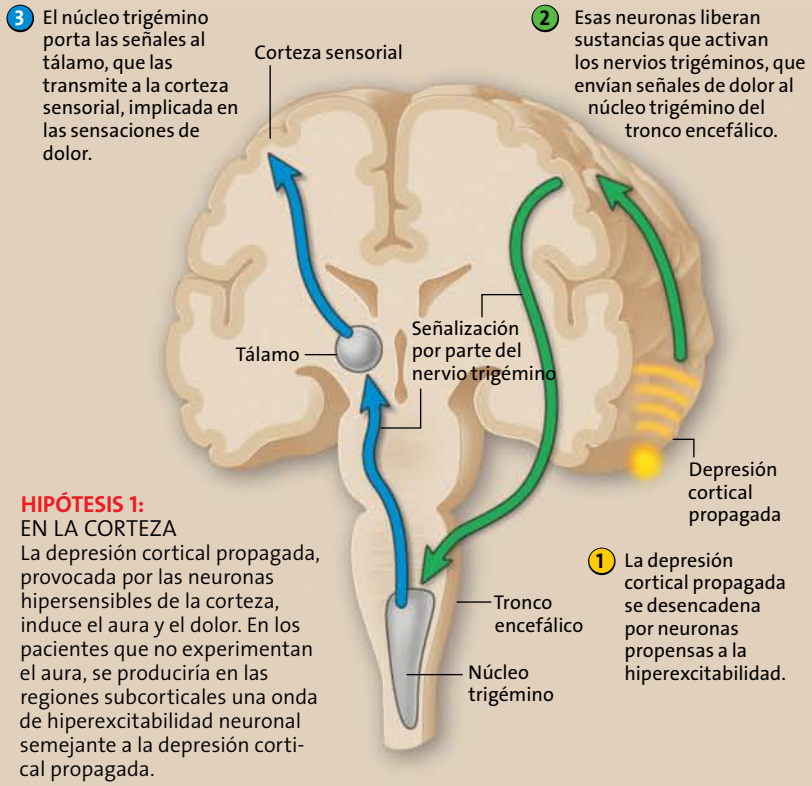
Las fases de hiperexcitabilidad seguidas de inhibición que caracterizan a la depresión cortical propagada explican los cambios en el flujo sanguíneo que, tal y como se ha venido documen-

ILUSIÓN VISUAL
Las auras adoptan formas diversas. Muchos pacientes han elaborado representaciones artísticas de las alucinaciones. La que aquí se muestra resalta el brillo y la aspereza que se experimenta.

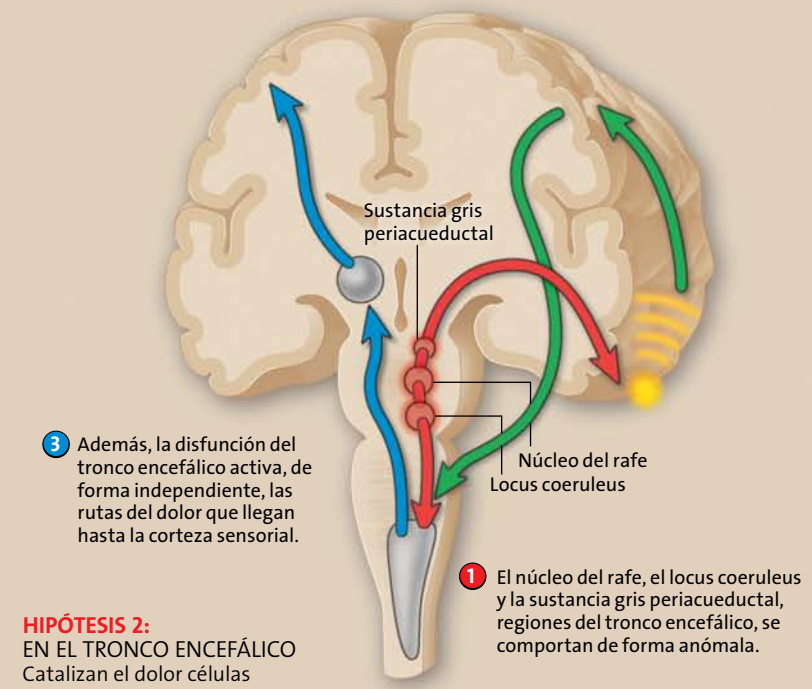
MIGRAINE ACTION ASSOCIATION Y BOEHRINGER INGELHEIM

¿Donde se origina el dolor?

Se debate si el dolor de cabeza comienza en el tronco encefálico, en la corteza o en la subcorteza.



HIPÓTESIS 1:
EN LA CORTEZA
La depresión cortical propagada, provocada por las neuronas hipersensibles de la corteza, induce el aura y el dolor. En los pacientes que no experimentan el aura, se produciría en las regiones subcorticales una onda de hiperexcitabilidad neuronal semejante a la depresión cortical propagada.



HIPÓTESIS 2:
EN EL TRONCO ENCEFÁLICO
Catalizan el dolor células nerviosas hipersensibles o aberrantes de los tres núcleos del tronco encefálico.

TAMI TOLPA

tando, tienen lugar antes de un ataque de migraña. Cuando las neuronas se encuentran activas y excitadas, necesitan una importante cantidad de energía y, por tanto, de sangre (justo lo que se observa en los escáneres cerebrales de pacientes que están experimentando el aura). Después, durante la inhibición, las neuronas apaciguadas necesitan menos aporte sanguíneo.

Otras observaciones respaldan la idea de que la depresión cortical propagada constituye el origen del aura. Mediante técnicas avanzadas de obtención de imágenes se ha demostrado que el momento en que aparece la onda de despolarización coincide con la descripción del aura. La onda eléctrica se desplaza a través de la corteza a una velocidad de dos o tres milímetros por minuto; las ilusiones visuales que acompañan al aura son exactamente las que se producirían a partir de una excitación que se propagase a través de las regiones corticales a esa velocidad. La gama de sensaciones (visuales, sensoriales y motoras) sugieren que las regiones correspondientes de la corteza resultan afectadas de manera secuencial, conforme «la tormenta» las va atravesando. Las manchas oscuras que ven los pacientes tras las alucinaciones brillantes concuerdan con la inhibición neuronal que tiene lugar en las regiones de la corteza visual que acaban de experimentar la hiperexcitabilidad.

Los estudios genéticos han aportado una pista sobre la razón de que la depresión cortical propagada la sufran personas que padecen migrañas. Se cree que la migraña corresponde a un trastorno poligenético complejo y frecuente, lo mismo que la diabetes, el cáncer, el autismo, la hipertensión y otros. Se trata de patologías que se presentan en el seno de una familia. Los gemelos idénticos tienen muchas más probabilidades de compartir las migrañas que los mellizos, lo que indica la presencia de un importante componente genético. Pero la enfermedad no se debe a una mutación genética individual; antes bien, parece que la probabilidad de sufrir migraña aumenta al heredar mutaciones en varios genes, cada uno de los cuales aporta una pequeña contribución. Operan también componentes no genéticos, puesto que incluso los gemelos idénticos desarrollan un comportamiento «discordante» en relación a la enfermedad: un gemelo sufre migraña y el otro no.

Se desconoce todavía qué genes incrementan la probabilidad de sufrir migraña y su aura en

la población. Sin embargo, los estudios realizados en personas afectadas por una extraña variante de la enfermedad, la migraña hemipléjica familiar, indican que, en estos pacientes, el aura y la jaqueca se deben a defectos en las bombas y canales iónicos neuronales. Se han hallado tres genes con mutaciones que, de forma individual, son suficientemente potentes como para provocar la enfermedad (los tres genes codifican bombas y canales iónicos neuronales). Y no solo eso. Esas mutaciones incrementan la excitabilidad de las células nerviosas, presumiblemente mediante una alteración de las propiedades de las bombas y canales iónicos que codifican. Tales descubrimientos avalan la hipótesis de que la migraña constituya una canalopatía, una enfermedad debida a una disfunción de los sistemas transportadores de iones, en el mismo sentido que la arritmia cardiaca y los ataques de apoplejía, entre otras.

No está claro si la disfunción de las bombas y canales iónicos constituye el único mecanismo de formación del aura. Se ignora si las formas más frecuentes de migraña implican perturbaciones en los tres genes involucrados en la migraña hemipléjica familiar. Pero los avances genéticos siguen resultando apasionantes. Sugieren que existe una relación entre la depresión cortical propagada y la disfunción de los canales iónicos, una relación crucial para el diseño de fármacos.

Del aura al dolor

Al propio tiempo que han ahondado en la relación entre el aura y la depresión cortical propagada, los investigadores han estado sondeando el origen del dolor de la migraña (la jaqueca que sufren los que experimentan el aura y los que no). El origen inmediato del dolor resulta obvio. La mayoría de las regiones del cerebro no detectan o no transmiten las señales del dolor. Pero sí lo hace el sistema nervioso trigémino, cuyas neuronas envían esas señales desde las membranas que rodean el cerebro (meninges) y los vasos sanguíneos que irrigan dichas membranas.

El dolor, transmitido a través del sistema nervioso trigémino hacia el núcleo homónimo (en el tronco encefálico), puede, desde allí, alcanzar, vía hipotálamo, la corteza sensorial, que se halla implicada en nuestra percepción del dolor y de otras sensaciones. Sin embargo, en el caso de la migraña, se debate qué es lo primero que activa los nervios trigéminos. Se barajan dos hipótesis.

ART RESOURCE, NY / ERICH LESSLING

DESDE LA ANTIGÜEDAD
La migraña no es una enfermedad nueva. El códice *Scivias*, del siglo XII, muestra una visión descrita por la teóloga y abadesa Hildegard de Bingen. Podría tratarse de una de las primeras representaciones de un aura.

Unos sostienen que la depresión cortical propagada estimula directamente los nervios trigéminos. A medida que la onda de hiperexcitabilidad cursa a través de la corteza, provoca la liberación de neurotransmisores (glutamato y óxido nítrico) e iones. Esas moléculas operan a modo de mensajeros que inducen a dichos nervios a transmitir las señales de dolor. En animales, se ha observado que la depresión cortical propagada activa así los nervios trigéminos.

La ruta hacia el dolor explicaría incluso lo que ocurre en los pacientes que no experimentan el aura. En el marco de la teoría en cuestión, la depresión cortical propagada podría acontecer en regiones de la corteza cuya activación no produce síntomas externos anteriores a la aparición del dolor. O, en ciertas personas, la depresión propagada podría ocurrir en regiones subcorticales y estimular los nervios trigéminos. En ese caso, aunque quizá los pacientes no experimentaran el aura, la fisiología básica sería la misma que en los individuos que sí la experimentan. En animales de laboratorio, podemos inducir en las regiones subcorticales la depresión propagada.

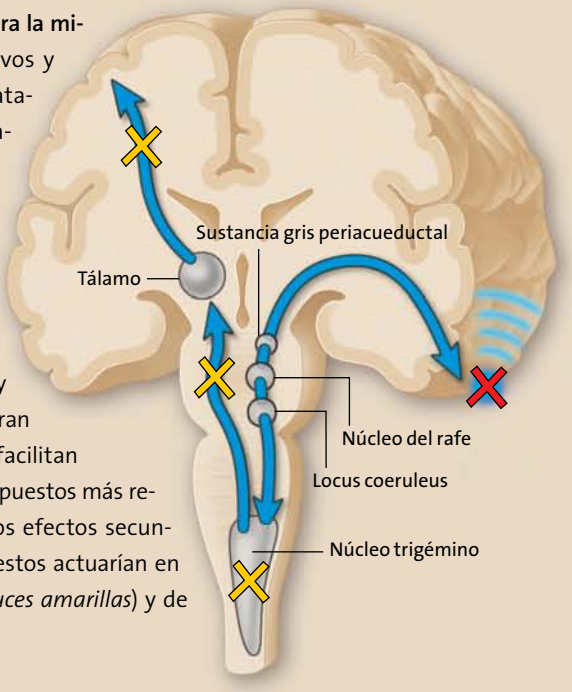
Además, los cambios en el flujo sanguíneo cerebral que reflejan las fases de excitación cortical y posterior inhibición en las personas que padecen migrañas con aura se han observado también en personas que experimentan migrañas sin aura; los pacientes muestran un aumento reseñable

Catalizadores

Varios factores favorecen la aparición de un ataque de migraña: el alcohol, ciertos perfumes, la deshidratación, el ejercicio, la menstruación, el estrés, cambios de tiempo, cambios estacionales, alergias, falta de sueño, la altitud, las luces parpadeantes y el hambre.

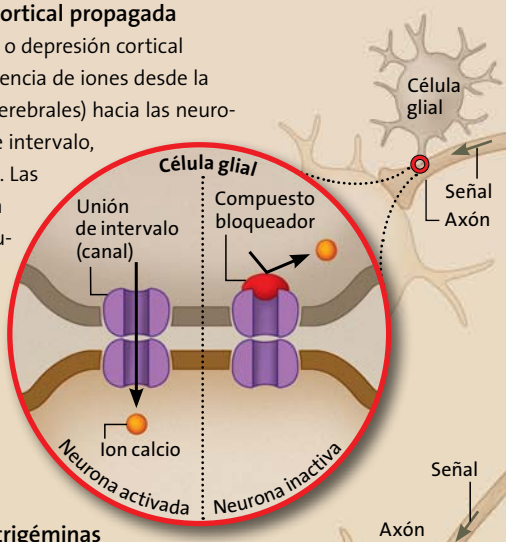
Nuevas terapias

Los tratamientos para la migraña (los preventivos y los que alivian un ataque) nunca resultaban eficaces porque no se habían diseñado contra esta enfermedad. Los hallazgos recientes sobre la neurobiología de la migraña y la forma en que operan los medicamentos facilitan el desarrollo de compuestos más refinados y con menos efectos secundarios. Esos compuestos actuarían en diversos puntos (*cruces amarillas*) y de varias formas.



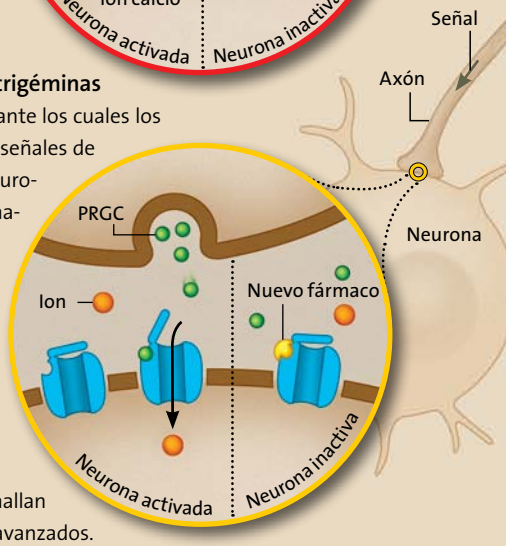
Inhibición de la depresión cortical propagada

La onda de hiperexcitabilidad, o depresión cortical propagada, implica la transferencia de iones desde la neuroglía (un tipo de células cerebrales) hacia las neuronas, a través de las uniones de intervalo, o *gap* (un tipo de canal iónico). Las uniones de intervalo permiten que el calcio fluya entre la neuroglía y las neuronas, con la excitación consiguiente de las neuronas. Los compuestos que se están ensayando cierran estos poros celulares para frenar en seco el avance de la onda.



Inhibición de las neuronas trigéminas

Uno de los mecanismos mediante los cuales los nervios trigéminos portan las señales de dolor es la liberación de un neurotransmisor, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), que activa las neuronas del núcleo trigémino. Un nuevo tipo de medicamentos (triptanos) alivia la migraña mediante el bloqueo de la liberación de PRGC. Existen nuevos tratamientos que bloquean el efecto del PRGC; se hallan sometidos a ensayos clínicos avanzados.



TAMI TOLPA (*arriba*); JEN CHRISTIANSEN (*abajo*)

del flujo sanguíneo seguido de un flujo normal o reducido. Una observación que plantea la posibilidad de que la depresión cortical propagada resulte fundamental para la migraña, si bien solo en algunos casos produce síntomas visuales que caracterizan al aura. El proceso generaría, por contra, síntomas menos obvios (fatiga o problemas de concentración). La observación podría explicar también por qué muchas de las personas que experimentan el aura sufren, en algunas ocasiones, ataques sin ella.

La otra hipótesis sobre la activación de los nervios trigéminos sitúa el origen de la jaqueca en el tronco encefálico, no en la depresión cortical o subcortical propagada. Por el tallo cerebral pasa, en un sentido o en otro, la información entre el organismo y el cerebro. Esa estructura constituye, asimismo, el lugar donde se alojan los centros de control para los estados de alerta, la percepción de la luz y los ruidos, el flujo sanguíneo cerebral, la respiración, los ciclos de vigilia-sueño, las funciones cardiovasculares y la sensibilidad ante el dolor.

La tomografía de emisión de positrones ha puesto de manifiesto la excitación de tres agrupaciones de células (núcleos) del tronco encefálico (el locus coeruleus, el núcleo del rafe y la sustancia gris periacueductal), durante la migraña y después. Según esta hipótesis, la actividad anormal de los núcleos mencionados podría inducir el dolor, por dos vías.

Los núcleos suelen inhibir a las neuronas trigéminas que se alojan en el interior del núcleo trigémino, mediante el envío continuo de un mensaje que dice «no os excitéis». La disfunción de los núcleos alteraría ese mecanismo inhibidor, de modo que las neuronas trigéminas se excitarían aun cuando las meninges no estuvieran enviando señales de dolor. De ser así, el núcleo trigémino transmitiría mensajes de dolor a la corteza sensorial sin haber recibido señales de dolor procedentes de las meninges o de los vasos sanguíneos. Los tres núcleos podrían también desencadenar la depresión propagada.

Los expertos han apuntado que, si hubiese que alterar una parte del tronco encefálico para provocar otros síntomas de la migraña, incluida el aura, el lugar idóneo serían los tres núcleos. Una de sus funciones principales consiste en controlar el flujo de información sensorial que llega a la corteza sensorial (la luz, el ruido, el olor y el dolor, por

ejemplo). La disfunción ocasional de estas agrupaciones celulares explicaría, por tanto, por qué las personas que padecen migraña experimentan sensibilidad a la luz, el sonido y los olores.

Además, la actividad de esas células depende del estado emocional y del comportamiento del individuo, factores que desencadenan migrañas. Las regiones del tronco encefálico indicadas reciben información de dos áreas de la corteza: el sistema límbico y el sistema paralímbico, regiones que regulan el deseo sexual, la atención y el estado de ánimo. A través de su conexión con el tronco encefálico, el sistema límbico incide en el funcionamiento del resto de la corteza. Ahí podría hallarse la explicación de la participación del estrés emocional y el estrés fisiológico en la catálisis de las migrañas, las fluctuaciones del estado de ánimo durante la migraña y la relación entre esta y trastornos como la depresión y la ansiedad, dos enfermedades que aparecen con mayor frecuencia entre quienes padecen migraña que entre los individuos exentos.

Por último, la actividad espontánea y apaciguadora de las neuronas del núcleo del rafe —fundamental para la regulación de las rutas del dolor, los ritmos circadianos y los ciclos de vigilia-sueño— depende del perfecto funcionamiento de los canales iónicos de las neuronas de esa región, así como de la liberación, por parte de las neuronas, de noradrenalina y serotonina en otras regiones cerebrales. Esa neurotransmisión quizá corresponda a un mecanismo ancestral que resulta alterado durante la migraña. Los experimentos sobre el nemátodo *Caenorhabditis elegans* han demostrado la existencia de dos genes muy parecidos a los que aparecen mutados en la migraña hemipléjica familiar, genes que corresponden a reguladores de la liberación de serotonina. De tal observación se desprende que las mutaciones en los canales iónicos podrían provocar una disfunción de estas regiones del tronco encefálico y quizá, como resultado, una hiperexcitabilidad de las áreas corticales sobre las que ejercen su influencia.

Y llegamos a la cuestión crucial: ¿procede de la hiperexcitabilidad intrínseca de las neuronas corticales el dolor o se debe a un fallo en la actividad del tronco encefálico? La hiperexcitabilidad desemboca en depresión cortical propagada, activación de las fibras trigéminas del dolor en las meninges y dolor característico de la migraña. El fallo en la actividad del tronco encefálico insta, de forma indirecta, a la activación espontánea de las neuronas trigéminas, facilita la depresión cortical propagada o ambas cosas a la vez.

Para algunos investigadores, este último escenario resulta más convincente porque el control crucial que ejerce el tronco encefálico sobre tantos aspectos de nuestra experiencia explicaría la diversidad de síntomas de la migraña.

Lo que depara el futuro

Por ahora, solo unos pocos medicamentos previenen la migraña. Todos ellos fueron desarrollados para otras enfermedades (hipertensión, depresión y epilepsia). Al no ser específicos para la migraña, no sorprende que resulten eficaces solo en el 50 por ciento de los pacientes (y, en estos, únicamente durante el 50 por ciento del tiempo) y que induzcan efectos secundarios, algunos potencialmente peligrosos.

Las investigaciones sobre el mecanismo de los fármacos contra la hipertensión, la epilepsia y la depresión han demostrado que uno de sus efectos consiste en inhibir la depresión cortical propagada. La capacidad de los fármacos para evitar

CORBIS / CHRISTIE'S IMAGES

EN LA CABEZA DE CARROLL
Charles Lutwidge Dodgson (Lewis Carroll), autor de *Alicia en el país de las maravillas*, padecía migrañas. Hay quien sostiene que las transformaciones físicas de Alicia se basan en la propia experiencia de Dodgson, ya que la sensación de cambios de tamaño (micropsia o macropsia) ha sido descrita por muchas personas que sufren migrañas.

Bases genéticas

En los últimos años, se han identificado varias mutaciones génicas responsables de la migraña hemipléjica familiar, una forma de migraña hereditaria y poco frecuente. Aunque los estudios genéticos se encuentran todavía en fase preliminar, ha quedado claro que esas mutaciones alteran el complejo funcionamiento de las bombas y canales iónicos que regulan la actividad de las neuronas. Multitud de expertos han terminado por convencerse de que incluso las formas más frecuentes de migraña se deben a una actividad anómala de las células nerviosas y no a alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. Una conclusión que se ve reforzada por un nuevo descubrimiento: tres «genes de la migraña» contienen mutaciones que provocan epilepsia, una enfermedad hereditaria bajo la que subyace una disfunción de los canales iónicos. Ese tipo de trastornos debidos a perturbaciones en los sistemas transportadores de iones se denominan canalopatías. Los genes involucrados en migraña hemipléjica familiar son:

- ***CACNA1A*:** codifica una de las principales proteínas que forman parte de canal neuronal para el calcio, el canal P/Q.
- ***ATP1A2*:** codifica una proteína que bombea iones sodio y potasio a través de las membranas de las neuronas para crear el gradiente iónico que utilizan los canales de iones.
- ***SCN1A*:** da lugar a un canal neuronal para el sodio. Es el que se ha descubierto en fecha más reciente.

la migraña con y sin aura respalda, por tanto, la hipótesis que defiende que la depresión cortical propagada interviene en ambos tipos de ataques. A partir de esa observación, se han desarrollado nuevos medicamentos que inhiben de forma específica la depresión cortical propagada; se están ensayando en personas que padecen migrañas con y sin aura. Su acción consiste en evitar la apertura de las uniones de intervalo, *gap* (un tipo de canal iónico); interrumpen el flujo de calcio entre las células cerebrales.

Los medicamentos que se prescriben para paliar un ataque de migraña (triptanos) han resultado tan problemáticos como los que se utilizan con fines preventivos. Los triptanos contraen los vasos del organismo, incluidas las arterias coronarias, lo que limita seriamente su administración. Se desarrollaron partiendo de la idea equivocada de que la dilatación de los vasos sanguíneos era la causante del dolor y que, para aliviarlo, hacía falta, por consiguiente, una vasoconstricción.

Sabemos ahora que los triptanos alivian la migraña al inhibir la descarga neuronal trigémina (la liberación de mensajeros, en concreto el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, por parte de los nervios trigéminos, que envían señales al núcleo trigémino). La inhibición bloquea la comunicación entre los nervios trigéminos y el entramado de neuronas que se encargan de transmitir el dolor en el tronco encefálico. Cabe también que los triptanos eviten esa comunicación actuando sobre el tálamo y la sustancia gris periacueductal.

Esos avances en el conocimiento de la función de los triptanos han abierto nuevas vías para el desarrollo de fármacos, algunos de ellos centrados en el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Se están realizando ensayos clínicos con varios medicamentos que bloquean la actividad de tales neurotransmisores causantes de dolor; parece que no provocan contracción arterial. Asimismo, se están diseñando terapias dirigidas contra el glutamato y el óxido nítrico, otros neurotransmisores trigéminos; se proponen interrumpir la comunicación entre los nervios trigéminos que estimulan las meninges y el núcleo trigémino del tronco encefálico. Serán los primeros compuestos diseñados específicamente para combatir ataques de migraña mediante la acción sobre las neuronas y sin provocar vasoconstricción.

Asimismo, se han explorado vías no farmacológicas. En particular, un dispositivo portátil que transmite breves pulsos de estimulación magnética para tratar la migraña con y sin aura. La técnica en cuestión, la estimulación magnética transcraneal, puede interrumpir la depresión cortical propagada y, probablemente, evitar que aparezca o aumente el dolor.

Para millones de personas, esos pasos perfilan un avance sustancial, no solo porque suponen un alivio del dolor sino también porque contribuyen a cambiar las actitudes hacia este trastorno. Por fin, científicos y médicos están empezando a reconocer la complejidad de la migraña y sus efectos debilitantes. La enfermedad ha dejado de considerarse «imaginaria».

Para saber más

Migraine. Oliver Sacks. Vintage, 1999.

Migraine: New molecular mechanisms. Daniela Pietrobon en *Neuroscientist*, vol. 11, n.º 4, págs. 373-386, 2005.

Receptor, transporter, and ion channel diseases. J. Jay Gargus en *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. Dirigido por Robert A. Myers. Wiley, 2005.

Chronic daily headache. David W. Dodick en *New England Journal of Medicine*, vol. 354, n.º 2, págs. 158-165, enero de 2006.

Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. Peter J. Goadsby en *Trends in Molecular Medicine*, vol. 13, n.º 1, págs. 39-44, enero de 2007.

***David W. Dodick**, profesor de neurología en la Clínica Mayo en Arizona, investiga las anomalías del sistema nervioso central que subyacen bajo la migraña y otras formas de jaqueca. **J. Jay Gargus** imparte clases de fisiología, biofísica y genética humana en la Universidad de California en Irvine.*

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 385

SciLogs

www.scilogs.es

La mayor red de blogs de investigadores científicos

ASTRONOMÍA | CIENCIA Y SOCIEDAD | FÍSICA Y QUÍMICA | MATEMÁTICAS | MEDICINA Y BIOLOGÍA | PSICOLOGÍA Y NEUROCIENCIAS | TECNOLOGÍA

En las entrañas de la mente

El cerebro y la inteligencia humana

Ignacio Morgado | Universidad Autónoma de Barcelona

De ratones y humanos

Neurociencia imperfecta

Carmen Agustín Pavón | Universidad Jaume I de Castellón

Ciencia en tensión

Relaciones entre biomedicina y sociedad

Gregorio Valencia | Instituto de Química Avanzada de Cataluña

Las mariposas del alma

Nuevas ideas en psicología

Antonio Crego | Universidad a Distancia de Madrid

GEN-ética

Ética y biomedicina

Gemma Marfany | Universidad de Barcelona

Psicología 2.0 y mHealth

Salud y enfermedad en la era digital

Manuel Armayones | Universidad Abierta de Cataluña

Y muchos más...

¿Eres investigador y te gustaría unirte a SciLogs?
Envía tu propuesta a **redaccion@investigacionyciencia.es**

Sigue también Scilogs internacional | .com | .be | .fr | .de

Combatir el dolor crónico

Nuevos hallazgos sobre las causas del dolor abren vías para el desarrollo de analgésicos más eficaces

STEPHANI SUTHERLAND

EN SÍNTESIS

Nuevas dianas

1 El dolor crónico afecta a más personas y conlleva un mayor coste que el cáncer, las enfermedades cardíacas y la diabetes juntos en EE.UU.

2 Los opiáceos y otros fármacos actuales poseen escasa eficacia a la hora de combatir la mayor parte del dolor crónico y pueden presentar graves riesgos. El descubrimiento de vías moleculares específicas del dolor ha revelado nuevas dianas para el desarrollo de fármacos.

3 Entre las sustancias que están siendo ensayadas como analgésicos de nueva generación cabe mencionar las halladas en el veneno de algunos animales.

«Ve al supermercado; no a Burger King, porque el hielo que venden allí se deshace muy rápido», instruía Jama Bond a su marido mientras este se apresuraba a comprar hielo una noche de 2012. Bond, que por entonces tenía 38 años y estaba embarazada de casi nueve meses, necesitaba bolsas de hielo para mantener fría el agua en el barreño donde sumergía los pies, que estaban rojos, hinchados y doloridos. Había aprendido a protegerlos con bolsas de basura de modo que el agua helada no dañara su piel. Unos meses antes, era una mujer sana, con un trabajo de oficina en una compañía de instalación de paneles solares, y llevaba una vida más o menos normal. Ahora apenas abandonaba el confort del baño de agua excepto para ducharse, algo que le suponía «una tortura».

Bond, que vive en Santa Rosa, California, sufría una enfermedad denominada eritromelalgia (del griego para «dolor de extremidad enrojecida») en la que se experimenta un ardor intenso en los pies o las manos, que se vuelven sumamente sensibles incluso a temperaturas no muy elevadas o ante la más ligera presión. Para la mayoría de los pacientes como Bond, el trastorno surge sin una causa aparente (no presenta una relación conocida con el embarazo). Aunque la eritromelalgia es una enfermedad rara que afecta solo a 13 de cada millón de habitantes, el dolor crónico en sus innumerables formas resulta extraordinariamente corriente y a menudo tiene un origen difícil de explicar.

Se estima que unos 100 millones de personas en EE.UU. luchan contra él, sobre todo contra el dolor de espalda, la cefalea o la artritis. El dolor crónico afecta a más personas que la diabetes, el cáncer y las cardiopatías juntos, y acarrea un coste también mayor: según un análisis de 2012, podría alcanzar los 635.000 millones de dólares anuales en cuidados médicos y pérdida de productividad. El coste en sufrimiento es incalculable. Las personas que lidian con este mal afrontan un mayor riesgo de discapacitación, depresión, trastornos del estado de ánimo y del sueño, adicciones al alcohol u otras drogas y suicidio. Linda Porter, asesora en estrategias contra el dolor del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Ictus en Bethesda (Maryland), se refiere a él como «un problema de salud pública enorme, que no se reconoce ni se aborda de modo adecuado».

El dolor tiene una razón de ser: nos proporciona un sistema de alarma contra el daño corporal, que nos lleva a retirar de inmediato la mano de un fogón encendido antes de que esta se queme o a dejar de caminar sobre una pierna si está rota. Pero a veces persiste mucho después de que la amenaza haya desaparecido. Aunque el dolor crónico aparezca de modo inexplicable, puede dividirse en dos categorías: inflamatorio, como el causado por la osteoartritis, y neuropático, que suele derivarse del daño neural provocado por una lesión, enfermedad o alguna otra agresión.

El dolor crónico resulta muy difícil de tratar, en particular el de tipo neuropático, en parte porque los fármacos antiinflamatorios clásicos como el ibuprofeno y el naproxeno apenas lo alivian. La morfina y otros opiáceos constituyen el tratamiento de referencia contra el dolor agudo. Pero conllevan efectos secundarios, desde los más comunes, como el estreñimiento y la somnolencia, hasta una dificultad respiratoria potencialmente mortal. Las personas que los consumen durante un largo período desarrollan tolerancia a ellos y necesitan dosis cada vez mayores, con lo

que se elevan los riesgos asociados. La adicción o consumo abusivo de opiáceos plantea asimismo un problema grave: hoy en día mueren más estadounidenses por sobredosis de estos analgésicos, prescritos por el médico, que de sobredosis de cocaína y heroína juntas. Otros fármacos que se emplean en la actualidad para tratar el dolor crónico se prescribían antes para tratar convulsiones y depresión y también presentan limitaciones. A pesar del posible riesgo para el feto, Bond recibió una combinación de opiáceos, anticonvulsivos y antidepresivos para ayudarle a dormir y disminuir su nivel de estrés, peligrosamente alto.

Pese a los mejores esfuerzos, hasta ahora la ciencia no ha hallado otros medicamentos más eficaces y seguros. Sin embargo, el escenario ha comenzado a cambiar. Algunos descubrimientos recientes han apuntado a una serie de opciones prometedoras para el desarrollo de fármacos. Porter afirma que los investigadores están progresando mucho al centrarse en las vías moleculares de señalización del dolor.

Carrera de relevos

Para entender los nuevos esfuerzos para controlar el dolor crónico, es útil saber cómo se origina. El mal comienza como un estímulo detectado por unas neuronas especializadas llamadas nocirreceptores, las cuales despliegan sus sensores a lo largo de las superficies internas y externas del organismo. Los estímulos que podrían dañarlo (temperaturas muy altas o bajas, fuerzas mecánicas o múltiples amenazas químicas) activan estas terminaciones nerviosas. Y, de inmediato, estas envían señales hacia los somas celulares de los nocirreceptores, alojados en unas estructuras conocidas como ganglios de la raíz dorsal, localizados junto a la médula espinal. Desde allí, los nocirreceptores transmiten la señal de amenaza a otras neuronas de la médula. Estas, a su vez, activan la extensa red cerebral del dolor, que incluye áreas involucradas en el pensamiento y la emoción (lo que explica por qué los placebos o la distracción pueden en ocasiones aliviarlo).

Como todas las señales nerviosas, los mensajes de dolor pasan de una neurona a otra mediante un fenómeno eléctrico denominado potencial de acción, el cual se origina por el flujo de iones (átomos de sodio y potasio cargados eléctricamente) a través de la membrana celular. Estos iones atraviesan diminutos poros en la membrana llamados canales iónicos, constituidos por proteínas que pueden cambiar de forma al adoptar una configuración abierta o cerrada. En las terminaciones de los nocirreceptores, unos canales iónicos especializados detectan posibles amenazas, como el calor o los compuestos químicos desprendidos por células cercanas dañadas. Cuando estos canales se abren, los iones con carga positiva inundan la célula, lo que cambia ligeramente la distribución de cargas a lo largo de la membrana. Esta modificación activa a su vez otros canales iónicos que son sensibles a los cambios de voltaje. Cuando se ha abierto un número suficiente de estos canales dependientes de voltaje, el flujo resultante de iones desencadena un potencial de acción que recorre la neurona en toda su longitud, de forma similar a cuando la muchedumbre en un estadio hace la ola. El potencial de acción culmina con la liberación de un neurotransmisor en la médula espinal, un mensajero químico que transmite información a una célula vecina.

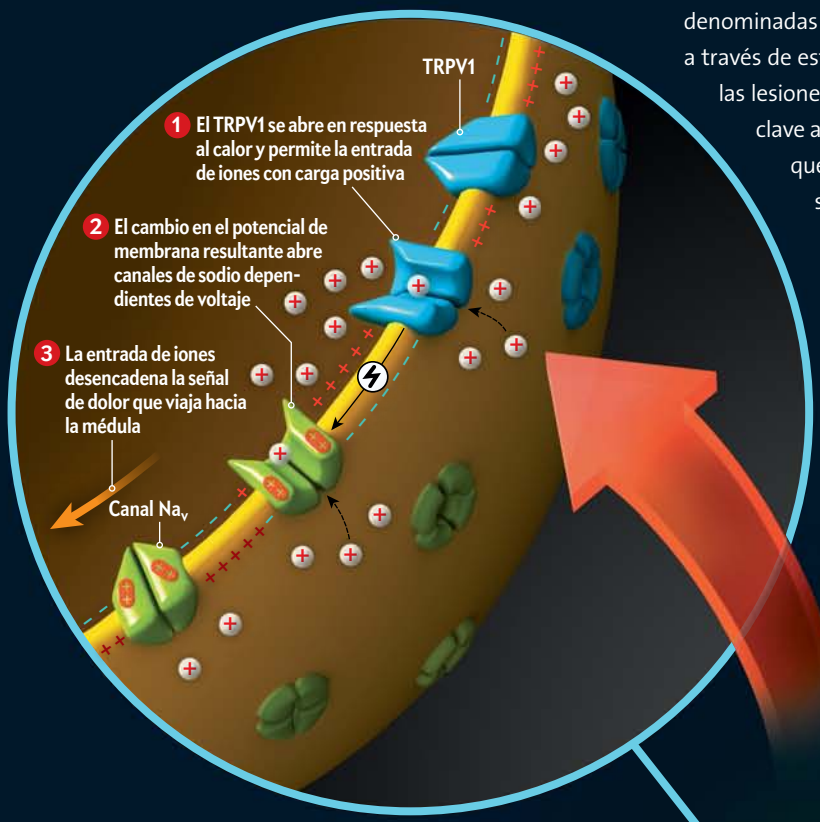
Mucho de lo que hemos aprendido del dolor en los últimos veinte años hace referencia a los canales iónicos: cómo detectan señales tales como el calor o el daño tisular; cuáles de ellos son necesarios para la señalización del dolor, frente a los que prestan una tarea de apoyo; y, tal vez la cuestión más apremiante, sobre qué canales se puede actuar para silenciar de forma segura señales de dolor no deseadas.

Hace tiempo que los investigadores y las compañías farmacéuticas comprendieron que el bloqueo de canales de sodio en las terminaciones nerviosas aliviaba el dolor; cuando se aplican anestésicos locales de acción corta, como la lidocaína y la novocaína, estos taponan los canales de sodio para adormecer no solo el dolor, sino cualquier sensación. Se conocen nueve canales de sodio dependientes de voltaje en humanos y otros mamíferos. Cada uno se abre en respuesta a cambios de voltaje ligeramente diferentes. Anularlos todos podría entrañar efectos devastadores porque estos canales se hallan en todas las células nerviosas del organismo y de otros tejidos, incluidos el cerebro y el corazón; un bloqueo indiscriminado podría interferir con las señales que generan el ritmo cardíaco, la respiración o el movimiento. Por consiguiente, durante años se ha intentado resolver una cuestión fundamental: localizar canales de sodio que estuvieran restringidos solo a las células del organismo sensibles al dolor.

Los investigadores se centran en las vías moleculares de señalización del dolor para avanzar en la búsqueda de un tratamiento

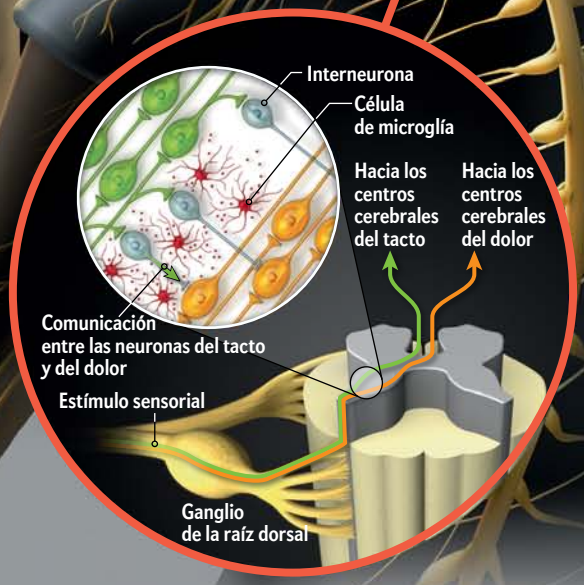
Claves para mitigar el dolor

Las señales de dolor generadas por el calor u otros estímulos viajan desde las terminaciones nerviosas en la piel u otros lugares hasta estructuras denominadas ganglios de la raíz dorsal, cerca de la médula espinal, y luego a través de esta hacia el cerebro. Sin embargo, las mutaciones genéticas o las lesiones nerviosas pueden alterar el comportamiento de moléculas clave a lo largo de esta ruta, entre ellas los canales iónicos, de modo que el dolor se convierte en crónico. Con la esperanza de aliviar el sufrimiento, los investigadores intervienen ahora sobre estas moléculas mediante diversas estrategias.



Canales hiperactivos

En las membranas de las terminaciones nerviosas que perciben los estímulos dolorosos se ubican unas moléculas, denominadas canales iónicos, que abren o cierran un poro central en respuesta a los estímulos. Uno de estos canales, TRPV1, detecta el calor. Cuando se abre, iones con carga positiva (sobre todo, de sodio) se precipitan en el interior, lo que hace aumentar el voltaje de membrana. Como consecuencia, los canales de sodio dependientes de voltaje (Na_v) se abren y envían una señal de dolor a la médula espinal. Las alteraciones en Na_v o TRPV1 pueden causar una señalización excesiva. Se están estudiando una serie de compuestos que podrían disminuir la actividad de estos canales y detener así la señalización demesurada.



Cableado entrecruzado

Algunos nervios que distinguen estímulos sensoriales están especializados en transmitir dolor; otros envían la información del tacto. La comunicación entre ambas vías está regulada por unas células de la médula espinal llamadas interneuronas (*azul*). En las personas con dolor crónico esta regulación suele estar alterada, lo que provoca que experimenten alodinia (dolor provocado por un estímulo inocuo, como una caricia). Las investigaciones demuestran que este trastorno puede aparecer tras una lesión nerviosa, cuando la microglía (células inmunitarias) libera unas señales químicas que hacen que las neuronas de la médula espinal pierdan una molécula esencial para la señalización normal. Los farmacólogos intentan reparar este cortocircuito para aliviar la alodinia.

EMILY COOPER

¿Por qué yo?

Una variedad de factores explica por qué algunas personas son más vulnerables que otras al dolor crónico.

De entre diez personas que hayan sufrido la misma lesión en la espalda tras un accidente de coche, tres tendrán la mala suerte de acabar con dolor crónico. O de entre diez diabéticos, cerca de la mitad desarrollará daño nervioso o neuropatía, pero la lesión provocará dolor sostenido solo a tres de ellos. ¿Qué factores hacen a unos vulnerables y a otros resistentes? La pregunta no ha sido aclarada aún, pero las investigaciones apuntan a tres factores principales que parecen confluir:

Herencia: Los genes ayudan a determinar la sensibilidad y tolerancia al dolor de un individuo, y algunos inclinan la balanza hacia una vulnerabilidad inusual al dolor crónico. Uno de los principales factores genéticos es el sexo; las mujeres presentan una probabilidad mucho mayor de sufrir dolor crónico a lo largo de la vida que los hombres.

Experiencia: El estrés, un trauma o algún abuso, tanto físico como emocional, pueden aumentar el riesgo. Los estudios sugieren que estas experiencias pueden provocar cambios duraderos en la actividad génica; al activar o desactivar genes, alteran las vías del dolor. Además, el riesgo de dolor crónico aumenta con la edad, no solo a causa del desgaste, sino quizá también porque la capacidad del organismo para reparar las lesiones, incluidas las nerviosas, se reduce según envejecemos.

Personalidad: Ciertos rasgos de la personalidad aumentan el riesgo. Este es mayor en los pesimistas, aprensivos y catastrofistas. Los circuitos cerebrales implicados en la motivación y el refuerzo también parecen influir en la vulnerabilidad al dolor.

A finales de los años noventa del siglo XX se avanzó un paso hacia ese objetivo con el descubrimiento de tres canales de sodio dependientes de voltaje que aparecían solo en la red de nervios periféricos (pero no en la médula espinal o el cerebro), el lugar donde suelen generarse las señales de dolor. Denominados $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$, se hallan casi de modo exclusivo en los nocirreceptores y otras neuronas implicadas en la sensación. («Na» es el símbolo químico del sodio y «v» hace referencia a «voltaje», mientras que el número indica la posición que ocupan en la familia, formada por nueve miembros conocidos.) Una vez se identificaron los genes que codificaban los canales, se logró manipular la actividad de estos últimos en animales de laboratorio. A lo largo de los últimos diez años los resultados han confirmado que, al menos en ratones, se puede aliviar el dolor neuropático mediante el silenciamiento de los canales sensoriales Na_v.

Hacia el año 2000, tales canales se consideraban dianas prometedoras para el desarrollo de fármacos, pero las compañías farmacéuticas necesitaban pruebas más allá de los estudios en animales que justificaran una inversión mayor. Estas vinieron de cuatro estudios clave que relacionaban el $Na_v1.7$ y el dolor en personas. En 2004 un grupo de Pekín describió mutaciones en el gen de $Na_v1.7$ en dos familias chinas con una forma heredada de eritromelalgia, la enfermedad que Bond adquirió de forma espontánea durante el embarazo. En 2005 Stephen Waxman y Sulayman Dib-Hajj, ambos de la facultad de medicina de Yale y del Sistema de Salud para Veteranos de Connecticut, confirmaron que estas mutaciones provocaban una hiperactividad de $Na_v1.7$ que podía causar dolor. Poco después, John Wood, del Colegio Universitario de Londres, y sus colaboradores publicaron que otra enfermedad (el trastorno de dolor paroxístico extremo, que afecta al recto, los ojos y la mandíbula) se debía también a una mutación que originaba una hiperactividad de $Na_v1.7$. Por último, Geoff Woods y James Cox, ambos de la Universidad de Cambridge, descubrieron en 2006 que las mutaciones de $Na_v1.7$ que alteraban su función evitaban también cualquier sensación de dolor, lo que daba lugar a una rara y peligrosa enfermedad que a menudo lleva a una muerte precoz a causa de múltiples heridas no percibidas. En conjunto, todos estos hallazgos en enfermedades genéticas poco comunes confirmaron la importancia de $Na_v1.7$ en la sensación de dolor en humanos.

Waxman indaga en los trastornos genéticos raros porque piensa que tal vez le ayuden a identificar vías patológicas más corrientes. En 2012, junto con colaboradores holandeses, se centró en una dolencia algo más común, la polineuropatía de fibras pequeñas, una denominación amplia que hace referencia a lesiones de nervios periféricos sensibles al dolor, habitualmente en las manos o los pies. En casi la mitad de los pacientes diagnosticados con la enfermedad existe una fuente identificable de daño nervioso (como la diabetes), pero en la otra mitad la causa representa un misterio. Waxman y sus colaboradores examinaron el ADN de pacientes de este último grupo y descubrieron que casi el 30 por ciento de ellos presentaban mutaciones en los genes de $Na_v1.7$, el 9 por ciento en los de $Na_v1.8$ y otro 3 por ciento en los de $Na_v1.9$. También han observado que las personas con dolor crónico por una lesión nerviosa

poseen un mayor número de canales $Na_v1.7$ en los nervios dañados.

Esos hallazgos fueron suficientes para que las compañías farmacéuticas se involucraran seriamente en la investigación de los canales de sodio implicados en la sensibilidad. Pfizer ha estado desarrollando durante varios años fármacos que actúen sobre $Na_v1.7$ y $Na_v1.8$. Algunos se están ensayando en pacientes, aunque todavía no se sabe cuándo estará disponible un nuevo analgésico, comenta Neil Castle, de Neusentis, la unidad de investigación de Pfizer, en Carolina del Norte, especializada en los trastornos sensitivos y del dolor. A diferencia de otros medicamentos, como la lidocaína, estas nuevas moléculas no intervienen sobre el poro principal del canal de sodio, casi idéntico en los distintos subtipos de canal. En lugar de ello, lo hacen en una región que percibe el voltaje y varía de un canal a otro, lo que les otorga una mayor especificidad y, presumiblemente, una mayor seguridad. En 2013 el grupo de Castle hizo público el descubrimiento de un compuesto que actuaba de forma selectiva sobre el sensor de voltaje de $Na_v1.7$. Según el experto, tales moléculas «poseen una elevada selectividad, por lo que no afectan a la función cardíaca ni muscular», conforme se ha visto en las pruebas preliminares.

Mientras tanto, un equipo de la Universidad Duke intenta actuar también sobre el sensor de voltaje de $Na_v1.7$, pero para ello utiliza un anticuerpo, una molécula derivada del sistema inmunitario. Según un estudio publicado en junio de 2014, el anticuerpo atenúa en ratones tanto el dolor inflamatorio como el neuropático, y además alivia la comezón, lo que podría convertir este enfoque en una estrategia de triple efecto en el ámbito del dolor. Los investigadores que exploran las posibilidades de ciertos componentes presentes en venenos naturales están cosechando asimismo algunos frutos.

Canales para el calor

Los canales de sodio no constituyen el único objetivo de los investigadores. Otro canal iónico, denominado receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), conocido porque es activado por las temperaturas elevadas y la capsaicina (la molécula responsable del sabor picante de las guindillas), se halla en gran medida restringido a las células sensibles al dolor. Desde que David Julius y sus colaboradores descubrieran en 1997 el gen que codificaba TRPV1, no se ha cesado de buscar moléculas que, al cerrar este canal, silenciaran las señales de dolor.

«El TRPV1 ha constituido a la vez una promesa y un objetivo escurridizo durante años», comenta Porter. Las primeras sustancias que lo bloqueaban tenían efectos secundarios intratables, como sobrecalentamiento corporal e insensibilidad al calor (que podía causar quemaduras). En tiempo reciente se ha demostrado que el canal, también sensible a los ácidos, a toxinas provenientes de arañas y a sustancias que producen inflamación, es un integrador complejo de señales sensitivas. Según Julius, «el mejor fármaco no perturbaría la capacidad básica del canal de percibir el calor». Tan solo atenuaría un canal sobreactivado.

El equipo de Julius dio un paso adelante en diciembre de 2013 al publicar las primeras imágenes en alta resolución de la estructura del TRPV1 en varios estados. Esta información debería ayudar a descubrir una manera de inutilizar el canal solo cuando adopte una conformación que genere dolor.

Dolor malinterpretado

La mayoría de las personas con dolor neuropático experimentan tres síntomas distintivos: hipersensibilidad a los estímulos dolorosos; dolor espontáneo que aparece de la nada; y alodinia, que convierte en doloroso un estímulo que normalmente no lo es. (La alodinia hacía que a Bond le pareciera una tortura el agua que caía de la ducha.) En tanto que los estudios sobre los canales iónicos han ayudado a explicar la hipersensibilidad, otra línea de investigación ha aclarado cómo se produce la alodinia. Las señales responsables del dolor y del tacto no doloroso viajan por vías nerviosas separadas a través de nervios que van de la piel a la médula espinal y luego hacia el cerebro; pero en la alodinia, las señales se cruzan en la médula espinal y las neuronas sensibles al tacto activan vías del dolor.

El motivo de esa anomalía ha sido aclarado principalmente por investigadores de Japón y por dos grupos en Canadá, uno dirigido por Yves De Koninck, del Instituto Universitario de Salud Mental de Quebec, y el otro por Michael Salter, del Hospital para Niños Enfermos de Toronto. En estudios con animales han descubierto que, como consecuencia de una lesión nerviosa, la microglía (unas células inmunitarias del sistema nervioso con capacidad fagocitaria) libera una señal que hace reducir en las neuronas de la médula la reser-

El futuro de la medicina personalizada en el campo del dolor crónico está solo empezando a vislumbrarse; por ahora sigue predominando el sistema de ensayo y error

Toxinas contra el dolor

Ciertas moléculas presentes en venenos naturales podrían brindar una alternativa a los adictivos fármacos opiáceos

MARK PEPLOW

Extraer el veneno de los ciempiés no supone una tarea fácil, explica Gleen King, bioquímico de la Universidad de Queensland. «Los atamos con bandas elásticas, acercamos un par de fórceps eléctricos a sus tenazas, aplicamos un voltaje y los animales expelen el veneno.»

Los microlitros extraídos pueden esconder las claves para una nueva serie de fármacos destinados a aliviar el dolor. Los venenos constituyen reservas naturales de moléculas que adormecen el sistema nervioso, y King, con 400 tipos de veneno en su laboratorio, se sitúa en la vanguardia de los esfuerzos para identificar analgésicos en los aguijones de ciempiés, arañas, caracoles y otras alimañas.

Las grandes compañías farmacéuticas han estado esforzándose en sintetizar una sustancia distinta a los analgésicos adictivos como la morfina, pero han tenido dificultades para encontrar moléculas que actuaran específicamente sobre los nervios de interés. Los venenos, sin embargo, han evolucionado de forma natural para contener moléculas con este tipo de especificidad. En animales de laboratorio, estos compuestos adormecen vías nerviosas concretas sin dañar el resto del organismo. Las dianas en las que se están centrando numerosos investigadores son los canales iónicos dependientes de voltaje, habituales en las neuronas que perciben estímulo doloroso. Al obstruir un tipo particular de canal, conocido como $Na_v1.7$, evitan que la célula transmita un mensaje de dolor a otras partes del cuerpo.

Ciertos componentes del veneno poseen la forma y la actividad química adecuadas para fijarse a una parte del canal denominada sensor de voltaje, una acción que anula todo el canal. En 2013, King identificó la molécula m-SLPTX-Ssm6a, que parece ser uno de los inhibidores más selectivos que se hayan visto nunca del $Na_v1.7$. Lo descubrió en el veneno del ciempiés chino de cabeza roja (*Scolopendra subspinipes mutilans*), que puede alcanzar 20 centímetros de longitud y cuenta con un par de feroces pinzas en forma de tenazas. Su picadura sin duda duele, afirma King. La molécula, no obstante, ejerce el efecto contrario: en experimentos llevados a cabo con ratones, alivió el dolor mejor que la morfina. Y lo hizo sin provocar efectos no deseados en la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca o la función motora, lo que indicaba que no deprimía el sistema nervioso central, como haría un opiáceo como la morfina.

El equipo de King produjo una versión sintética con el objetivo de comprobar si la molécula podía fabricarse como fármaco. Para consternación de los investigadores, la idea no funcionó tan bien. El experto sospecha que la preparación inicial de m-SLPTX-Ssm6a contenía trazas de otro componente activo. De nuevo examina sus ciempiés en busca del misterioso ingrediente.

El veneno de serpiente es también una fuente de inhibidores selectivos de canales. Anne Baron, del Instituto de Farmacología Molecular y Celular en Francia, ha aislado dos moléculas analgésicas del veneno de la mamba negra. «Estamos casi preparados para un ensayo clínico», comenta. «Hemos realizado numerosas pruebas en roedores para evaluar la toxicidad.» Las mambalginas, como se ha llamado a estas moléculas, obstruyen un grupo particular de canales sensibles a los ácidos en neuronas periféricas que, como los canales de sodio, ayudan a las células a enviar señales de dolor. Da la casualidad de que las mambalginas no ejercen efecto en la mayoría de los otros canales iónicos, lo que puede explicar por qué los ratones a los que se inyectó la sustancia no presentaron reacciones adversas aparentes.

CORTESÍA DE YASUNORI KOIDE

ANALGÉSICO
El veneno del ciempiés chino de cabeza roja contiene un compuesto que adormece los nervios sin dañar el resto del organismo.

Según David Craik, bioquímico de la Universidad de Queensland, actuar sobre las neuronas no constituye el único objetivo de el estudio en venenos. Si las moléculas tóxicas han de poder tragarse como píldoras analgésicas, tienen que evitar ser degradadas por el sistema digestivo. En 2004, la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos de EE.UU. (FDA) aprobó el analgésico ziconotide, basado en una molécula aislada a partir de un caracol marino venenoso, *Conus magus*. Pero el fármaco no pudo resistir los rigores del estómago, así que ha de administrarse mediante una bomba de infusión, un procedimiento engorroso. «El ziconotide no ha sido un superventas», apunta Craik.

El experto ha comenzado a rediseñar analgésicos derivados de la toxina de otro cónido, *Conus victoriae*. Su estrategia consiste en transformar las moléculas, formadas normalmente por cadenas de aminoácidos, en anillos. Esta última configuración resulta más estable porque las enzimas del organismo no pueden acceder a los extremos de la molécula y no los pueden cortar. Craik ofreció a ratas el compuesto, apodado cVc1.1, por vía oral y observó que era cien veces más potente que la gabapentina, un remedio habitual para las neuralgias. Y a principios de 2014, en la reunión de la Sociedad Americana de Química en Dallas, hizo públicas cinco conotoxinas circulares que también habían mostrado durabilidad en una serie de estudios previos.

Con cientos de miles de especies venenosas en el mundo, se cree que será solo cuestión de tiempo descubrir un compuesto que actúe sobre la diana adecuada, sea resistente y pueda producirse fácilmente en grandes cantidades. Según Baron, «quizá solo conozcamos un uno por ciento de los productos que hay en estos venenos».

Mark Peplow *es divulgador científico.*

va de una molécula transportadora de iones llamada KCC2 (las siglas KC corresponden a cloruro potásico). El transportador trabaja para mantener el delicado equilibrio de iones cloruro dentro y fuera de la célula. En condiciones normales, unas pequeñas células de la médula denominadas interneuronas regulan la comunicación entre las vías en las sensaciones dolorosas y no dolorosas. Evitan que el tacto ordinario cause dolor, pero permiten que una caricia reconfortante lo disminuya temporalmente. Sin embargo, cuando las neuronas de la médula espinal pierden KCC2, esta comunicación se altera y un suave contacto puede desencadenar dolor. Los investigadores piensan que si se pudieran restaurar los niveles de KCC2, se detendría la señalización errónea.

En noviembre de 2013, De Koninck y sus colaboradores informaron del descubrimiento de un compuesto que estimulaba el transporte de cloruro a través de KCC2. El fármaco restauraba el equilibrio de iones de cloro y la función eléctrica en neuronas de la médula espinal. Más aún, aliviaba signos de dolor neuropático en ratas. El potenciador de KCC2 era seguro y carecía de efectos secundarios en animales, incluso a altas dosis.

Aunque hasta ahora la investigación solo se ha realizado en animales, ciertos aspectos del transportador KCC2 hacen de él una diana terapéutica prometedora en los humanos. Al contrario de otras sustancias que inhiben los canales iónicos de modo indiscriminado, esta molécula podría actuar solo en células defectuosas, según Koninck. Las que presentan el KCC2 inalterado continuarían funcionando normalmente, y el fármaco no sobrepotenciaría su actividad. Los experimentos indican que el medicamento no modifica el comportamiento de KCC2, sino que dirige una mayor cantidad del transportador hacia la superficie de la célula.

Tratamiento personalizado

La mayoría de los investigadores opina que el futuro de la medicina es la personalización, en el sentido de que los genes de una persona y su respuesta específica a los fármacos determinarán el mejor curso de tratamiento y el modo más seguro de prevenir la enfermedad. En el campo del dolor crónico, este futuro tan solo empieza a vislumbrarse. Según David Bennett, neurólogo de la Universidad de Oxford: «Nos encantaría explicar qué funciona mal en cada uno de los pacientes. Entonces podríamos indicar a cada cual el fármaco que más le conviene». Pero el tratamiento, incluso en los centros de manejo del dolor más completos, tiende a basarse en gran medida en el sistema de ensayo y error.

Ahora, sin embargo, los pacientes con mutaciones genéticas raras que afectan a los canales Na_v están ayudando a descubrir el camino hacia una terapia del dolor personalizada. Por ejemplo, la mayoría de las personas que sufren dolor urente en las extremidades a causa de eritromelalgia por una mutación heredada en $Na_v1.7$ no se benefician de la carbamacepina, un anticonvulsivo que en ocasiones se utiliza para tratar el dolor. Sin embargo, existe una familia con la enfermedad asociada a una mutación particular (hay muchos tipos) que sí responde al medicamento. Al estudiar la estructura molecular y la función del canal defectuoso de esta familia, Waxman y Dib-Hajj observaron el modo en que la carbamacepina mitigaba la hiperactividad del canal y luego lograron predecir que también sería eficaz con una mutación un poco diferente. Según Waxman, estos hallazgos resultan emocionantes, porque sugieren que los tratamientos basados en la dotación genética de las personas con eritromelalgia heredada, así como las que sufren trastornos del dolor más comunes, son una idea factible.

En cuanto a Jama Bond, sus síntomas desaparecieron justo antes de que diera a luz, unas semanas antes de lo previsto, a un niño sano. Inesperadamente, las inyecciones de corticoesteroides, destinadas a ayudar a madurar los pulmones del bebé, funcionaron como un talismán para la madre. «Me desperté en mitad de la noche y mis pies no me dolían, algo que no sucedía desde hacía seis meses», comenta. Nadie puede explicar por qué. Los síntomas volvieron más tarde pero nunca con la misma intensidad que durante el embarazo. «Si permanezco de pie durante mucho tiempo, sé que experimentaré dolor. Estoy controlando la situación sin fármacos, lo que me parece increíble. Pero me encantaría curarme.» Y los investigadores en dolor desearían proporcionarle alivio, igual que a los muchos millones de personas que sufren como ella.

Stephani Sutherland *es doctora en neurociencia y divulgadora científica.*

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 464

Para saber más

Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. Sylvie Diochot et al. en *Nature*, vol. 490, págs. 552-555, octubre de 2012.

Discovery of a selective $Na_v1.7$ inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models. Shilong Yang en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 110, n.º 43, págs. 17.534-17.539, octubre de 2013.

Pain vulnerability: A neurobiological perspective. Franziska Denk, Stephen B. McMahon e Irene Tracey en *Nature Neuroscience*, vol. 17, págs. 192-200, febrero de 2014.

Regulating excitability of peripheral afferents: Emerging ion channel targets. Stephen G. Waxman y Gerald W. Zamponi en *Nature Neuroscience*, vol. 17, págs. 153-163, febrero de 2014.

En nuestro archivo

Nuevos analgésicos. Allan I. Basbaum y David Julius en *IyC*, agosto de 2006.

El dolor crónico. R. Douglas Fields en *IyC*, enero de 2010.

Cuando el dolor persiste. Frank Porreca y Theodore Price en *MyC* n.º 56, 2012.

Una toxina contra el dolor

Un analgésico, versión sintética de una toxina de caracol, se ha convertido en uno de los primeros fármacos de origen marino

GARY STIX

EN SÍNTESIS

Del fondo del mar

1 A finales de 2004, la Agencia Federal de Fármacos y Alimentos de EE.UU. aprobó el primer analgésico que llegaba directamente de los ensayos con animales a los pacientes.

2 El fármaco, de nombre comercial Prialt, es la versión sintética de un compuesto producido por *Conus magus*, un molusco que habita en los océanos Indico y Pacífico.

3 El veneno del cono contiene una sustancia que alivia el dolor en los humanos: un omega-conopéptido. Este se obtiene por síntesis y constituye la base de la ziconotida, principio activo del analgésico Prialt.

En diciembre de 2004, la Adminstración de Alimentos y Medicamentos (la estadounidense FDA) aprobó dos nuevos fármacos destinados al tratamiento de una forma de dolor que a menudo se muestra refractaria a los antiinflamatorios y a los opiáceos, es decir, a los dos tipos de analgésicos dominantes. (El dolor suele tratarse aún con opiáceos, sustancias de más de 2000 años de antigüedad, y compuestos afines a la aspirina, que cuenta ya con casi dos siglos de edad.)

Con frecuencia, para paliar el dolor se recetan fármacos que, en su origen, fueron aprobados para otras indicaciones. El 31 de diciembre de 2004, el medicamento Lyrica (pregabalina) de la farmacéutica Pfizer recibió el visto bueno de la FDA para tratar el dolor neuropático provocado por lesiones nerviosas derivadas de diabetes y herpes. En ocasiones, medicamentos anticonvulsivos (clase a la que pertenece Lyrica) se han utilizado con fines paliativos sin aprobación reglamentaria. En 2004, Pfizer aceptó pagar 430 millones de dólares en concepto de reclamaciones civiles y penales porque su división Warner-Lambert había promocionado de forma ilegal un antiepiléptico, el Neurontin, para el tratamiento de dolores neuropáticos y otros fines no autorizados, antes que Pfizer la adquiriese en el año 2000.

El otro de tales analgésicos que la FDA aprobó en diciembre de 2004 difiere por entero de Lyrica. Prialt (nombre comercial de la ziconotida), fabricado por Elan, requiere que una bomba —implantada o externa— envíe el fármaco, a través de un catéter, hasta el líquido raquídeo (técnica reservada al suministro de morfina a enfermos de sida o de cáncer en estado crítico). En la opinión de neurólogos y farmacólogos, Prialt es, con mucho, el más interesante de los dos. Nos hallamos ante el primer fármaco analgésico que ha llegado directamente de los ensayos con animales a los pacientes, señala Allan I. Basbaum, profesor de anatomía de la Universidad de California en San Francisco.

Prialt, versión sintética de una toxina extraída de *Conus magus*, un molusco de los océanos Indico y Pacífico, se cuenta también entre los primeros fármacos en poner de manifiesto las posibilidades que ofrece la vida marina y, en especial, los invertebrados, para el desarrollo de nuestra farmacopea.

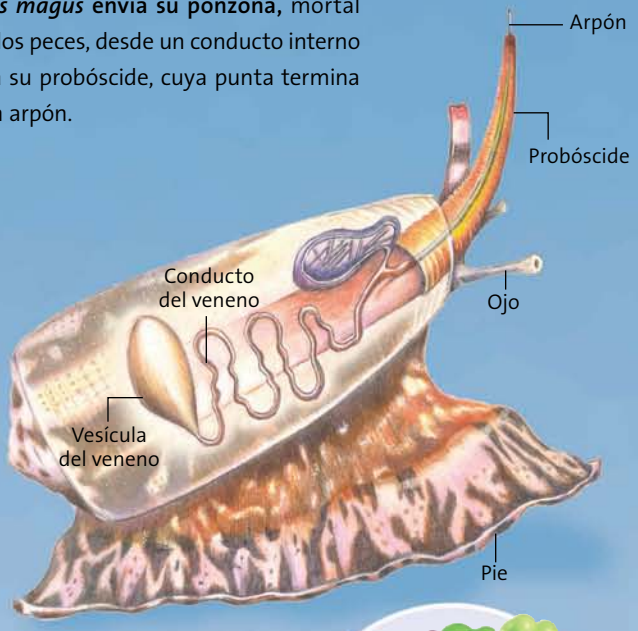
El camino hacia el Prialt comenzó hace más de 30 años, cuando Baldomero Olivera, que había concluido hacía poco su investigación posdoctoral en la Universidad de Stanford, regresó a Filipinas, su país natal, dispuesto a establecer su laboratorio. En Stanford, Olivera había contribuido al aislamiento y purificación de la ligasa de ADN, enzima que ensambla segmentos de la hélice. Deseaba continuar su investigación en Filipinas, pero no logró procurarse el equipamiento necesario. Aficionado a la malacología, se preguntó si los prosobranquios venenosos sintetizarían moléculas que bloquearan los canales nerviosos y, a lo mejor, pudieran servir a los neurólogos, igual que

BRUNO GAGET

MORTAL PARA LOS PECES
Un cono inyecta veneno en una presa mediante su probóscide, cuyo extremo está armado con un arpón. La escena sucede en un laboratorio de la Universidad de Utah.

Del cono al paciente

***Conus magus* envía su ponzoña,** mortal para los peces, desde un conducto interno hasta su probóscide, cuya punta termina en un arpón.



Este veneno contiene una sustancia (*derecha*) que alivia el dolor: un omega-conopéptido. Obtenido por síntesis, constituye la base de la ziconotida, el principio activo de Prialt, un analgésico.

Administrado por vía intravenosa, el fármaco produciría efectos adversos en todo el organismo; por ello es liberado directamente en el líquido raquídeo mediante una bomba implantada.

LUCY READING-IKKANDA; KEN EWARD (*inserto, centro*)

las toxinas del pez globo o las de cierta serpiente de Taiwán.

Olivera encontró al final un puesto docente en la Universidad de Utah. Allí planeó llevar a cabo, de forma complementaria, estudios sobre las toxinas de los prosobranquios y otros moluscos, sin dejar de ceñirse en su línea principal de trabajo sobre ADN. En 1978, Craig Clark, un alumno de 19 años que se había matriculado en su laboratorio, mostró interés por las toxinas de moluscos. Pensó en averiguar qué acontecería si inyectara en el cerebro de ratón uno o algunos péptidos del centenar que componen el veneno de *C. geographus*, un animal mortífero. (El protocolo seguido hasta entonces indicaba la inyección del tóxico en el abdomen del múrido.) A Olivera no le entusiasmó la idea, pero permitió que Clark siguiera adelante. Para asombro general, los péptidos suscitaron en los ratones un amplio repertorio de comportamientos: uno provocaba sueño; otro, violentas convulsiones y un tercero hizo que se rascaran.

El reconocimiento, cada vez más claro, de la amplia diversidad de especies y subespecies de conos, con sus correspondientes toxinas —al menos 50.000 péptidos producidos por 500 especies (frente a los 10.000 alcaloides identificados en los vegetales)— indujo a Olivera a abandonar el trabajo sobre ADN. Se consagró entonces a desentrañar las claves de esta variación producida en 50 millones de años, un intervalo temporal relativamente breve en términos evolutivos. Se propuso también desentrañar el mecanismo de operación de los canales iónicos en el sistema nervioso y el modo en que las toxinas podrían ocupar el centro de la investigación neurológica y farmacológica. En palabras del propio Olivera, los moluscos son los neurofarmacéuticos de la naturaleza.

En busca de venenos

Los trabajos del grupo de Olivera despertaron la curiosidad de George Miljanich, bioquímico de la Universidad de California del Sur que estaba estudiando la transmisión de señales nerviosas en la sinapsis, el punto de contacto entre neuronas. Miljanich participaba en la identificación y clasificación de los diferentes tipos de canales de calcio que transmiten señales químicas a las células del sistema nervioso. Había recibido una subvención del Instituto Nacional de la Salud para desarrollar una forma de utilizar las toxinas de los conos a la manera de sondas con las que de-

terminar la función de diversas vías moleculares. La incapacidad para obtener más de una gota del precioso veneno, conseguido tras una laboriosa tarea de manipulación del animal en el laboratorio de Olivera, fue la causa, en 1988, de que una oferta de empleo de Neurex, una firma biotécnica recién nacida, resultase especialmente tentadora para Miljanich. La compañía, fundada en 1986 por dos profesores de la Universidad de Stanford con la intención de combinar la biotécnica y las neurociencias, había contratado asimismo a expertos en péptidos, procedentes de la Universidad de California en San Francisco.

Miljanich convenció a los compañeros del departamento de investigación de Neurex a que acometieran una tarea harto difícil: sintetizar omega-conopéptidos (toxinas que bloquean ciertos canales de calcio). Ante una diferencia de potencial eléctrico a uno y otro lado de la membrana celular, los canales suelen responder permitiendo el flujo de iones de calcio y así facilitar la transmisión de una señal química a través de la sinapsis entre neuronas. Hallamos algunos omega-conopéptidos en *C. magus*, tóxico para los peces, no para los humanos. Pese al escepticismo inicial, la dirección de Neurex abandonó toda reticencia cuando se empantanó un proyecto anterior de aislar, en cerebros de bóvidos, péptidos de interés médico. En un breve plazo, Neurex sintetizaba sus primeros gramos de omega-conopéptidos.

Para entonces, Miljanich ya había confeccionado una lista de posibles usos de compuestos derivados de un conopéptido de especial interés, aislado en el laboratorio de Olivera. La analgesia no encabezaba la lista, pero rápidamente fue ganando posiciones. La omega-conotoxina favorita, la SNX-111 —más adelante Prialt (ziconotida)—, parecía ofrecer resultados prometedores para el tratamiento de la epilepsia en estudios in vitro; sin embargo, fracasó por completo al ser ensayada en ratones (inducía convulsiones).

Con el siguiente producto de la lista, un compuesto de inyección intravenosa, se pretendía proteger a las células del cerebro de las lesiones provocadas por la falta de oxígeno durante un accidente vascular cerebral o un traumatismo. La compañía comenzó en 1993 la primera fase de un estudio clínico de neuroprotección, pero la FDA lo suspendió temporalmente debido a que el SNX-111 causaba hipotensión.

Neurex empezó entonces a preparar un ensayo clínico del SNX-111 para el dolor agudo. Los in-

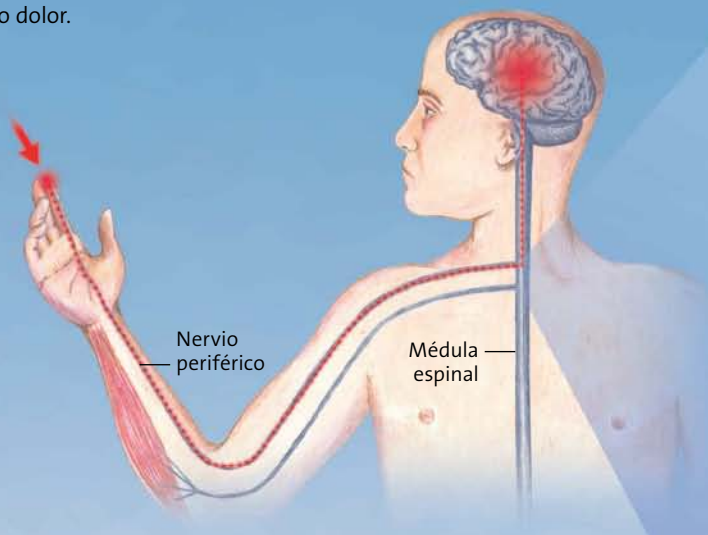
Fármacos obtenidos de las toxinas de los conos

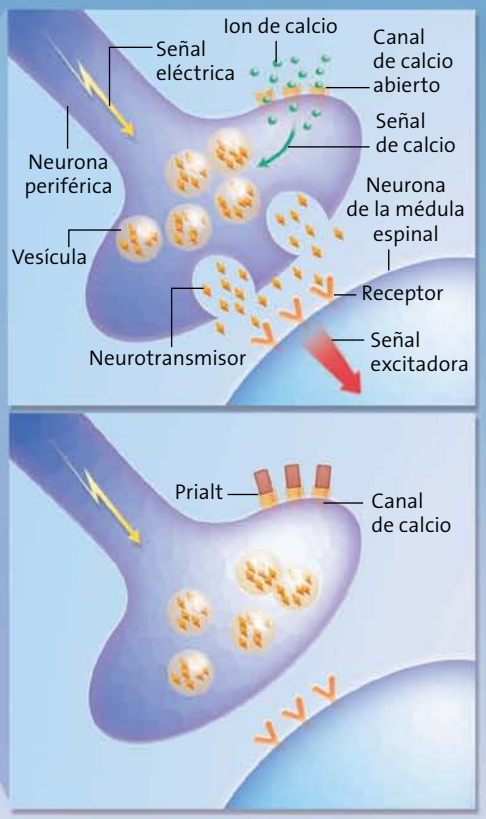
Laboratorios	Fármaco	Estado del estudio clínico	Diana molecular	Especies de conos
Cognetix Salt Lake City, Utah	CGX-1160, para el dolor crónico	Fase I para el cáncer; Fase II, para lesiones de la médula espinal	Receptor de neurotensina	*Conus geographus* (piscívoro)
Elan Dublín, Irlanda	Prialt (ziconotida)	Aprobado en EE.UU. y en Europa	Canales de calcio sensibles al voltaje	*C. magus* (piscívoro)
Metabolic Pharmaceuticals Melbourne, Australia	ACV1, para el dolor neuropático y para acelerar la recuperación de neuronas lesionadas	Todavía no han empezado los ensayos en humanos	Receptor de la acetilcolina nicotínica	*C. victoriae* (moluscívoro, devorador de moluscos)
Xenome Brisbane, Australia	Xen 2174, para reducir el dolor crónico	Fase I	Portador de noradrenalina (elimina el neurotransmisor noradrenalina de las sinapsis)	*C. marmoreus* (moluscívoro)
	TIA, para la hiperplasia prostática benigna y para trastornos neurodegenerativos y cardiovasculares	Todavía no han empezado los ensayos en humanos	Receptor alfa-1-adrenérgico	*C. tulipa* (piscívoro)

Los ensayos clínicos de Fase I evalúan la seguridad y tolerancia de un compuesto y sus efectos en el organismo. Los ensayos de Fase II examinan la eficacia y la seguridad del fármaco.

Alivio dirigido

La señal de dolor viaja a lo largo de un nervio periférico desde el dedo hasta la médula espinal, para su transmisión al cerebro, donde se percibe como dolor.





Una señal eléctrica se transmite a lo largo del nervio periférico hasta que alcanza una sinapsis, una interfaz entre una neurona periférica y una neurona de la médula espinal (*derecha, arriba*). Un cambio en la diferencia de potencial provoca la apertura de los canales de calcio, que permiten la entrada de iones de este elemento. Ello da inicio a una serie de fenómenos moleculares que inducen la liberación de neurotransmisores por parte de vesículas de la neurona periférica. Los neurotransmisores atraviesan la sinapsis y atracan en receptores que disparan el envío de una señal que se eleva por la médula espinal hasta el cerebro. El fármaco Prialt bloquea los canales de calcio (*derecha, abajo*) y, por tanto, la liberación de los neurotransmisores que transportan la señal de dolor.

LUCY READING-IKKANDA

vestigadores suponían que el compuesto tendría propiedades analgésicas. Basaban su hipótesis en descubrimientos recientes, que revelaban que la morfina desactiva indirectamente los canales de calcio de tipo N. Este bloqueo inhibe la entrada a la célula de los iones de calcio y, por tanto, impide que estos precipiten la transmisión de la señal de dolor, que, a través de la sinapsis, llegaría a la médula espinal y, desde allí, al cerebro. Los ensayos posteriores con animales demostraron que el compuesto ejercía su efecto con una milésima de la dosis de opiáceos, sin crear tolerancia ni adicción.

Un obsequio de la naturaleza

En 1995, Neurex comenzó un ensayo clínico del SNX-111 en pacientes con dolor agudo que no respondían al tratamiento basado en la administración intratecal (inyección directa en el líquido raquídeo a través de un catéter desde una bomba implantada) de opiáceos. Habida cuenta de los efectos secundarios del ensayo anterior, el conopéptido sintético se suministró (mediante la misma bomba) solo a enfermos terminales: selección de pacientes exigida por la FDA. Tras años de retoques y ajustes en la secuencia de aminoácidos del péptido, el compuesto evaluado en ambos ensayos clínicos correspondía a una copia exacta del hallado en el molusco. Después de experimentar con centenares de compuestos análogos, habían vuelto al producto natural.

Una vez comenzado el ensayo clínico de su capacidad analgésica, resultó evidente que el régimen de dosificación era erróneo. Algunos pa-

cientes sufrieron efectos adversos graves: desde la pérdida de coordinación hasta alucinaciones visuales y auditivas. Ensayos posteriores demostraron que era necesario disminuir las dosis iniciales, así como el ritmo en que estas habían de incrementarse. En algunos casos, los efectos secundarios disminuyeron. Pero no en todos: uno de los pacientes sufrió delirios que solo concluyeron tras una terapia electroconvulsiva. Cuando el fármaco fue por fin aprobado, la FDA especificó que los pacientes deberían ser examinados con frecuencia, para controlar la posible aparición de síntomas neuropsiquiátricos.

A pesar de que dos ensayos clínicos avanzados demostraron que el SNX-111 producía mayor efecto analgésico que un placebo, los directivos de Neurex sabían que la FDA probablemente exigiría otro ensayo adicional antes de dar su aprobación, debido al historial de efectos secundarios del fármaco. Un estudio de última fase sobre la protección de las células cerebrales en casos de traumatismo había sido pospuesto hasta 2000 en vista de los escasos resultados concluyentes de ensayos anteriores.

El SNX-111, ahora Prialt, superó con éxito otro ensayo clínico. El 28 de diciembre de 2004, la FDA aprobó el Prialt para el dolor neuropático y para varios tipos más de dolores crónicos que no responden a otros tratamientos. Aprobado ocho años después de lo previsto, Prialt ha logrado aliviar el dolor de pacientes en quienes todas las demás medidas terapéuticas habían fracasado.

Cabe la posibilidad de que los conos escondan más fármacos naturales que ofrecer. Un artículo publicado en 1999 por dos biólogos de la Universidad de Harvard en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* descubría que dos especies de conos cuentan con genes precursores de toxinas capaces de evolucionar más rápidamente que ningún otro sobre la Tierra: una adaptación a la rapidez con que cambian las presas que medran en los ecosistemas de arrecife tropical. Prialt y otros compuestos peptídicos en fase de desarrollo podrían ser superados por la eficacia de nuevas propuestas: por ejemplo, moléculas orgánicas de pequeño tamaño que, suministradas por vía oral, operan sobre los canales de calcio o de otros iones.

Más todavía, los expertos en síntesis molecular podrían servirse de los péptidos de los conos como punto de partida para la formulación de nuevos fármacos. Quizá conforme vaya aumentando la comprensión de la creatividad química de los conos, sus países de origen reclamen mayores derechos de propiedad sobre estas minas de oro génicas. La prensa filipina ha agitado ya en varias ocasiones el espectro de la biopiratería. En 2003 aparecía en *Science* una carta firmada por investigadores de las facultades de medicina de Harvard, York y Chicago, advirtiendo del peligro de extinción que corrían esos prosobranquios y sus hábitats, debido a la presión de pesca, urbanización de las costas, la contaminación y el cambio climático. Se estimaba que cientos de miles de estos invertebrados serían procesados anualmente en los laboratorios estadounidenses. En una réplica a dicha carta, sin embargo, se calculaba que para extraer toxinas —que primero se analizan y luego se sintetizan— no sería necesario sacrificar más de 5000 conos. Existe incluso un laboratorio de cultivo de tales prosobranquios.

Además de la biopiratería, nos enfrentamos a otro problema potencial: las armas biológicas. Desde el 11 de septiembre de 2001, los investigadores han visto cómo las normas para trabajar con toxinas se endurecían, incluso a pesar de que algunas de estas son inocuas en humanos. El pequeño tamaño de los péptidos, que facilita su síntesis, ha atraído a fabricantes de armas biológicas en más de una ocasión. Antes de que el presidente Boris Yeltsin ordenase poner fin al programa de armas biológicas ruso, en 1992, se estaba intentando insertar el gen correspondiente al péptido letal de *C. geographus* en el genoma del virus de la viruela, con lo que sus víctimas hubieran recibido un golpe doble y devastador. Por fortuna, el equipo ruso no consiguió materializar este curioso híbrido viruela-conotoxina, que hubiera alcanzado una letalidad cercana al cien por cien.

La historia del cono, un molusco de escaso aprecio que ha reptado hasta la cima de la cadena trófica marítima, nunca dejará de asombrarnos. Los más de 50.000 péptidos que incluye el acervo de sus distintas especies mantendrán ocupados a los biólogos, reflexionando sobre esta maravilla de la evolución, durante decenios.

Gary Stix *es redactor de* Scientific American.

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 15

Para saber más

A new way to spell relief: V-E-N-O-M. W. Wayt Gibbs en *Scientific American*, vol. 274, n.º 2, págs. 28-30, febrero de 1996.

Secrets of the killer snails. Alisa Zapp Machalek. Findings. National Institute of General Medical Sciences, septiembre de 2002.

Ziconitide: Neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. G. P. Miljanich en *Current Medicinal Chemistry*, vol. 11, n.º 23, págs. 3029-3040, diciembre de 2004.

Nuevos analgésicos

Avances en el conocimiento de las células y moléculas que transmiten las señales de dolor proporcionan nuevas dianas farmacológicas para los analgésicos

ALLAN I. BASBAUM Y DAVID JULIUS

EN SÍNTESIS

Aliviar el dolor

1 Los nociceptores, células nerviosas especializadas, responden a estímulos nocivos. Transmiten un mensaje a las neuronas de la médula espinal, que llevan la señal al cerebro.

2 En los nociceptores y otras células nerviosas que forman parte del circuito del dolor se alojan moléculas especializadas en la detección de los estímulos causantes del dolor.

3 El descubrimiento de estas moléculas, que residen casi de forma exclusiva en los nociceptores, proporcionan nuevas dianas farmacológicas para el desarrollo de analgésicos con menos efectos secundarios que las drogas al uso.

Oprimente, urticante, sofocante, punzante, mordiente, penetrante y mil variantes más. Así se presenta el dolor. Pero todas sus formas comportan un rasgo común: quien las soporta, desea que cesen.

Los analgésicos más difundidos son los remedios populares, que vienen utilizándose desde hace siglos: la morfina y otros opiáceos derivados de la amapola del opio y la aspirina, que se obtiene de la corteza del sauce. Aunque estos tratamientos proporcionan alivio, cada uno tiene sus limitaciones. La aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, de *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como el ibuprofeno, no alivian los dolores más agudos. Los opiáceos, de mayor potencia, no funcionan con todo el mundo. Además, presentan graves efectos secundarios: se corre el riesgo de desarrollar tolerancia a los mismos, lo que obliga a administrar dosis crecientes para obtener alivio.

Durante los dos últimos decenios los neurobiólogos han ahondado en los circuitos celulares y las moléculas especializadas en el transporte de las señales de dolor. Este conocimiento se está aplicando a la mejora de los tratamientos del dolor: aumento de la eficacia y reducción de los efectos secundarios. No disponemos aquí de espacio para hablar de todos los métodos que se hallan en estudio.

Partículas de fuego

En el siglo XVII, el filósofo francés René Descartes avanzó una teoría para explicar la sensación dolorosa. En su opinión, un pellizco, un golpe o un pinchazo producían un tirón de un cordón nervioso, que luego hacía sonar una campana de alarma en el cerebro. Imaginemos, por ejemplo, que nos quemamos un pie. «Veloces partículas de fuego», pensaba Descartes, crearían una perturbación que «pasa a lo largo del filamento nervioso hasta que alcanza el cerebro».

Descartes no iba desencaminado. El dolor suele empezar en la periferia: en la piel, un órgano interno o cualquier otro sitio fuera del sistema nervioso central (SNC), es decir, fuera del cerebro y la médula espinal. Un tropezón con un dedo del pie o el contacto con una estufa caliente provocan la activación de los nociceptores, neuronas que responden a estímulos lesivos para los tejidos (temperaturas extremas, presión mecánica, etcétera) o a sustancias generadas en respuesta al daño o la inflamación.

Los nociceptores cuentan con dos ramas: una que detecta sensaciones, que se proyecta hacia la periferia, en donde inerva pequeñas áreas de tejido, y otra que se extiende al interior de la médula espinal. El cuerpo neuronal, que reside en una estructura externa a la médula, se aloja entre las dos ramas. Cuando las moléculas detectoras especializadas de la rama periférica encuentran un agente nocivo en la piel o en un órgano, disparan un impulso que cursa por la vía, a lo largo de la rama central, y de ahí al asta dorsal, un área de la médula espinal. Allí, el nociceptor libera neurotransmisores que activan neuronas del asta dorsal, disponiéndolas para transmitir el mensaje de alarma hacia arriba, al cerebro. Aunque conocidos también por neuronas sensibles al dolor, los nociceptores se limitan a indicar la presencia de estímulos potencialmente dañinos; es el cerebro el que interpreta la señal dolorosa y nos hace exclamar «¡ay!».

No todo dolor resulta inquietante. Por ejemplo, el dolor agudo que acompaña a una lesión tisular leve (una torcedura o una abrasión) ejerce un efecto protector: ayuda al organismo a evitar una lesión mayor. Este tipo de dolor suele ser transitorio; con el tiempo, desaparece.

El dolor que más preocupa a los pacientes —y a los médicos— se resiste a desaparecer y es difícil

de tratar. En muchos casos, el problema se debe a la persistencia de la lesión o la inflamación que provocan el malestar. El dolor artrítico resulta de una inflamación continuada; la agonía que acompaña a un cáncer invasivo se origina, en gran medida, en el daño tisular y la inflamación.

En otros casos, el dolor persistente se debe a una neuropatía, una lesión en las propias células nerviosas. Se desarrolla cuando las neuronas del sistema nervioso central sufren daño debido a esclerosis múltiple, un derrame cerebral o una lesión en la médula espinal, por ejemplo. O bien procede de un daño en las neuronas periféricas. Los amputados que soportan el dolor en un miembro que ya no está (dolor del miembro fantasma) y las personas que sienten quemaduras en la piel durante años tras superar una infección por herpes (neuralgia posherpes) sufren dolor neuropático. Cuando este tipo de dolor persiste, no es sintomático de un daño continuado u otro trastorno; constituye en sí mismo una enfermedad del sistema nervioso y requiere la atención de un especialista del dolor.

Dolor sin fin

Las personas que sufren un dolor difícil de controlar comparten un denominador común: una sensibilidad desmesurada ante los estímulos. Dicha sensibilidad toma la forma de hiperalgesia (reacción excesiva a señales típicamente dolorosas) o alodinia (dolor en respuesta a señales normalmente inocuas). En los afectados de alodinia, basta la leve presión de la ropa contra la propia piel o el doblamiento de una articulación para sufrir una sensación insoportable.

Tal sensibilidad desmesurada —o sensibilización— procede de cambios moleculares o estructurales en las células nerviosas. En la periferia, por ejemplo, las moléculas que promueven la inflamación pueden causar que los nociceptores que detectan los estímulos lesivos reaccionen en demasía a estos últimos. Las moléculas que causan la inflamación hacen que los nociceptores empiecen a generar señales incluso en ausencia de estímulos ambientales.

La sensibilización puede también obedecer a cambios operados en el sistema nervioso central, que llevan a una hiperactividad de las rutas de la transmisión del dolor. Se trata de alteraciones que persisten largo tiempo: el despliegue de un exceso de receptores sensibles a los neurotransmisores liberados por los nociceptores, modificaciones en el cableado de las conexiones y pérdida de células nerviosas que, en condiciones normales, inhiben la señalización del dolor. Cuando afecta al SNC, el trastorno se denomina sensibilización central.

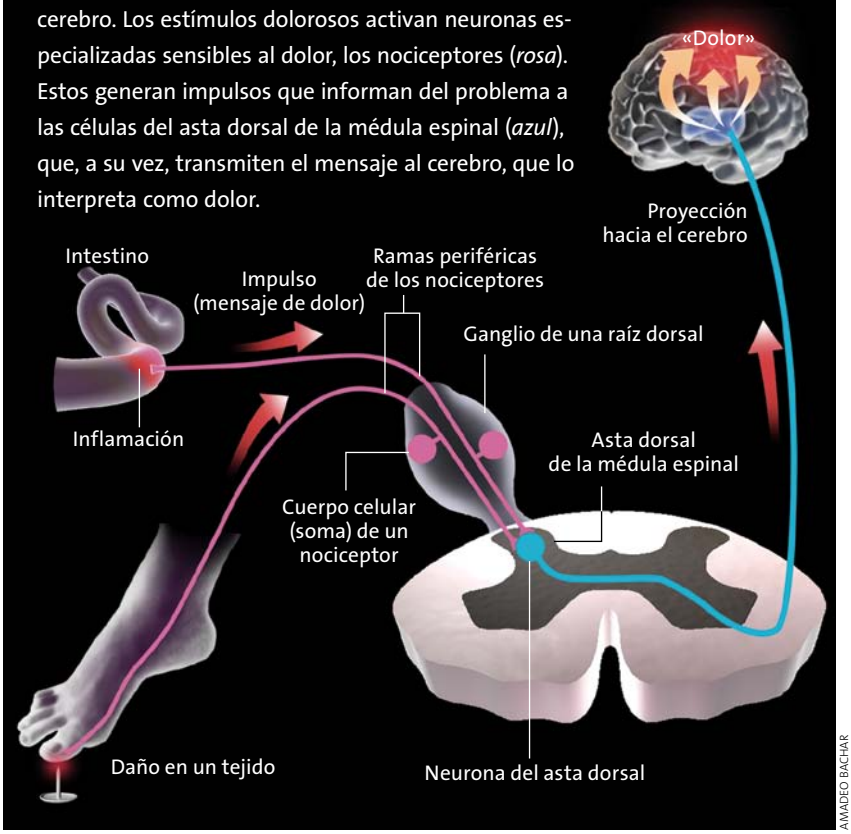
Con independencia de cuáles sean los procesos responsables, el dolor continuado lleva a la sensibilización; ello exacerba y prolonga el malestar. El alivio de la hiperalgesia y la alodinia constituye, pues, uno de los objetivos principales del desarrollo de nuevos analgésicos. Mientras tanto, los pacientes deben concienciarse de que el dolor persistente no debería soportarse de forma estoica, sino que ha de buscarse un tratamiento potente que impida una mayor sensibilización.

Desactivar los nociceptores

En la búsqueda de nuevos analgésicos, se han dirigido muchos esfuerzos hacia el sitio donde se originan las señales dolorosas: la periferia. Algunas de las moléculas especializadas que usan los nociceptores para detectar estímulos nocivos raramente

Asi sentimos el dolor

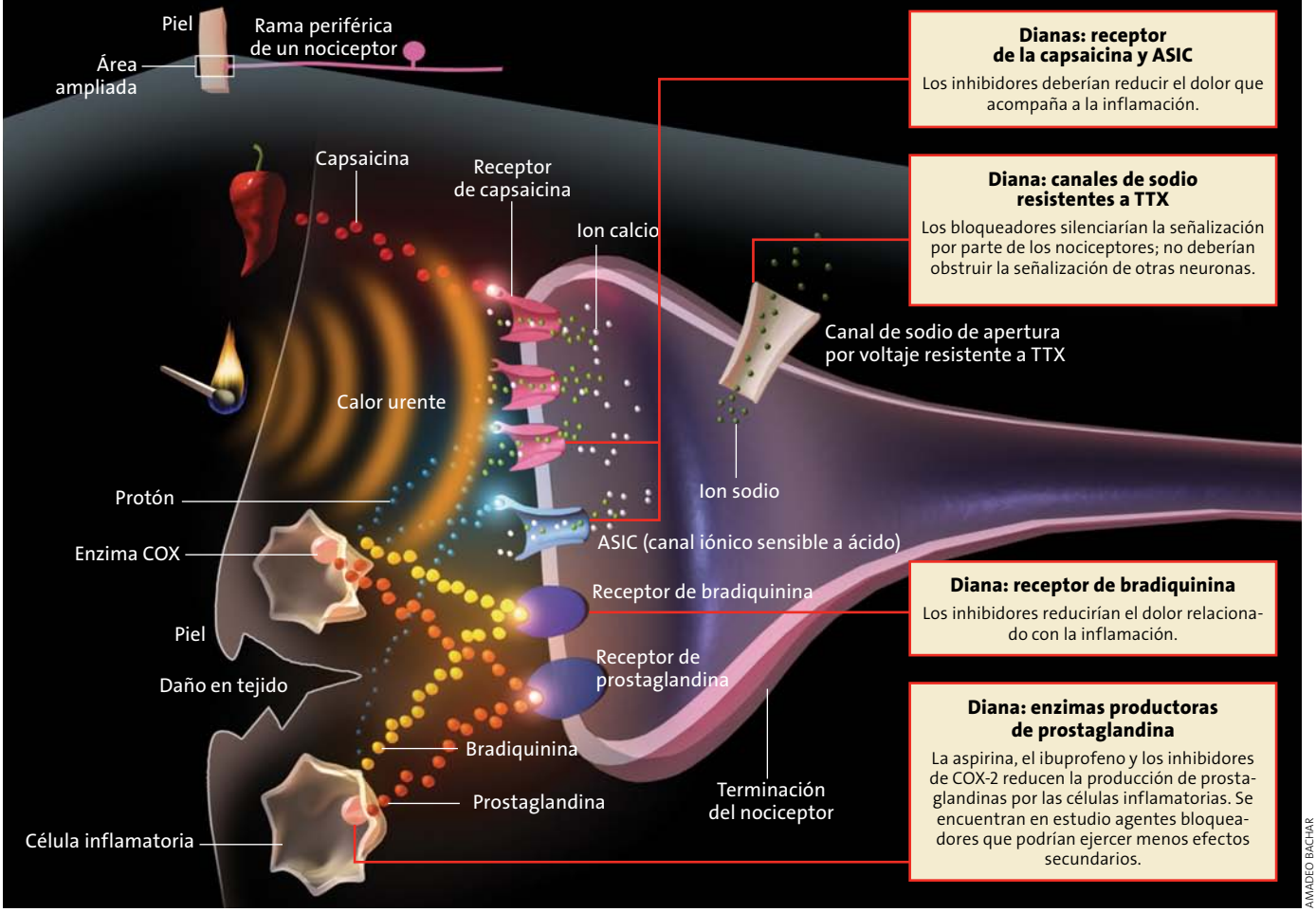
El circuito del dolor se extiende desde la periferia del cuerpo —la piel y otros tejidos externos al sistema nervioso central— hasta la médula espinal y el cerebro. Los estímulos dolorosos activan neuronas especializadas sensibles al dolor, los nociceptores (*rosa*). Estos generan impulsos que informan del problema a las células del asta dorsal de la médula espinal (*azul*), que, a su vez, transmiten el mensaje al cerebro, que lo interpreta como dolor.



AMADEO BACHAR

Dianas farmacológicas en la periferia

En las pequeñas ramas de los nociceptores que inervan la piel y los órganos internos se alojan moléculas especializadas (receptores) en la detección de los estímulos nocivos: sustancias como la capsaicina (presente en la cayena), calor intenso o moléculas liberadas por las células inflamatorias en respuesta a una lesión. El reconocimiento por parte de los detectores provoca que algunos de ellos impulsen iones sodio y calcio hacia el interior de la célula. Este flujo de entrada o la activación de otros receptores inducen a los nociceptores a emitir señales de dolor y hacen que las células respondan a estímulos inocuos. La propagación de la señal requiere también la activación de canales iónicos de apertura por voltaje. La inhibición de los detectores o de los canales iónicos debería tener aplicación terapéutica, en las formas que se indican en los recuadros. Por mor de simplificación se mencionan solo algunas de las dianas farmacológicas en estudio.



AMADEO BACHAR

existen en otras partes del cuerpo. Se supone que el bloqueo de estas moléculas apagaría la señalización del dolor sin alterar otros procesos fisiológicos; por tanto, sin causar efectos secundarios.

Los remedios actuales más populares —la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos— operan sobre todo en la periferia. Cuando se daña un tejido, ciertas células de la zona bombean hacia fuera prostaglandinas, moléculas que actúan sobre las ramas sensibles al dolor de los nociceptores, disminuyendo su umbral de activación. La aspirina y los NSAID inhiben la actividad de una familia de enzimas (las ciclooxigenasas) que las células usan para generar las prostaglandinas inductoras del dolor. Estos fármacos «populares» alivian los dolores y achaques cotidianos. Pero inhiben también la síntesis de prostaglandinas en cualquier otro lugar del cuerpo, causando a menudo efectos secundarios como dolor de estómago, diarrea y úlceras. Estos problemas impiden el uso prolongado y limitan la posología de los fármacos.

Para evitar las complicaciones gastrointestinales, las compañías farmacéuticas desarrollaron una

familia de medicamentos que actúan sobre la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Puesto que COX-2 no suele operar en el estómago o el tracto intestinal, el bloqueo de su actividad no debería causar el mismo trastorno que originan los NSAID comunes. Se desconoce si son o no más suaves para el estómago.

Además, los fármacos presentan sus propios problemas. El Rofecoxib (Vioxx), un inhibidor de COX-2 que se había prescrito para el alivio del dolor artrítico, se retiró del mercado cuando se descubrió que disparaba el riesgo de ataque cardíaco y derrame cerebral. Otros inhibidores de COX-2 se están sometiendo a examen por sus posibles efectos perjudiciales.

El receptor de la capsaicina

El descubrimiento de dianas que residen, de forma casi exclusiva, en los nociceptores brindó una oportunidad para el desarrollo de analgésicos más específicos. Una de estas dianas es el receptor de la capsaicina. Este canal iónico, presente en la membrana de numerosos nociceptores, responde no solo a la capsaicina (el ingrediente picante de la cayena), sino también al calor doloroso y a los protones (los iones hidrógeno responsables de la acidez de las sustancias), que abundan de forma extraordinaria en un tejido inflamado. En presencia de estos agentes químicos o de temperaturas superiores a los 43 grados centígrados, el canal permite que iones sodio y calcio fluyan hacia el interior del nociceptor; ello estimula la generación de una señal que se traduce en la sensación de quemazón inducida por el calor, la inflamación o una comida picante.

Las sustancias que inhiben los receptores de capsaicina deberían amortiguar el dolor inflamatorio. De hecho, en animales de laboratorio, tales «antagonistas» han aliviado el dolor severo causado por el medio ácido que rodea a los tumores que han formado metástasis en el tejido óseo y lo han dañado. Hoy en día, varias compañías farmacéuticas compiten en el desarrollo de antagonistas de los receptores de la capsaicina.

Las posibilidades de manipular el receptor no terminan aquí. Por paradójico que resulte, en algunos casos la estimulación intencionada de los receptores de la capsaicina alivia el dolor. Se están recetando cremas de uso tópico que contienen capsaicina para aliviar el picor, escozor y pinchazos que acompañan el proceso posoperatorio de curación de heridas o los desarreglos nerviosos derivados de una infección por el VIH, ataques de herpes o diabetes. No está claro cómo funcionan los ungüentos; con el tiempo, unas dosis moderadas podrían conseguir que el receptor perdiera sensibilidad a los estímulos habituales o provocara un descenso de los neurotransmisores liberados por los nociceptores.

Bloqueo de otros canales

En las terminaciones periféricas de los nociceptores reside otra estructura que también podría operar como diana farmacológica. Todas las neuronas poseen canales de sodio que se abren en respuesta a cambios en el voltaje a través de la membrana de la célula nerviosa y generan los impulsos que transmiten los mensajes de una neurona a la siguiente. Los anestésicos locales que inactivan de forma temporal tales canales de sodio se usan para tratar diversos tipos de dolor. El problema, no obstante, es que los anestésicos deben aplicarse en el sitio de la molestia: la desactivación de canales de sodio por todo el sistema nervioso resultaría fatal.

Las neuronas sensitivas al dolor, sin embargo, poseen una subclase de canales de sodio de apertura por voltaje, los de tipo TTX-resistente, que no existen en el sistema nervioso central. Cabe, pues, esperar que las drogas bloqueantes de esa subclase de canales se administren de forma sistémica (por todo el cuerpo) sin provocar efectos adversos. Además, ciertos estudios sugieren que tales agentes amortiguarían la hiperactividad inapropiada de nervios periféricos lesionados, lo que aliviaría el dolor neuropático. Por desgracia, la industria farmacéutica no ha logrado desarrollar inhibidores selectivos de tales canales; en parte, porque guardan una estrecha semejanza con los canales de sodio sensibles a TTX, que gozan de amplia distribución por el sistema nervioso.

Los canales podrían quizás eliminarse de forma selectiva mediante una nueva técnica: la de interferencia por ARN. Se basa en la introducción de micromoléculas de interferencia por ARN en un organismo. Tales micromoléculas impiden la producción de una proteína no deseada mediante la inducción de la degradación de las moléculas (ARN mensajeros) que dirigen la síntesis de la proteína en cuestión. La técnica se está estudiando en humanos para ciertas afecciones de la retina; pero la conversión de la interferencia por ARN en una intervención farmacológica para el dolor constituye todo un reto. Como ocurre con la te-

El hallazgo de dianas en los nociceptores brindó una oportunidad para el desarrollo de analgésicos más específicos

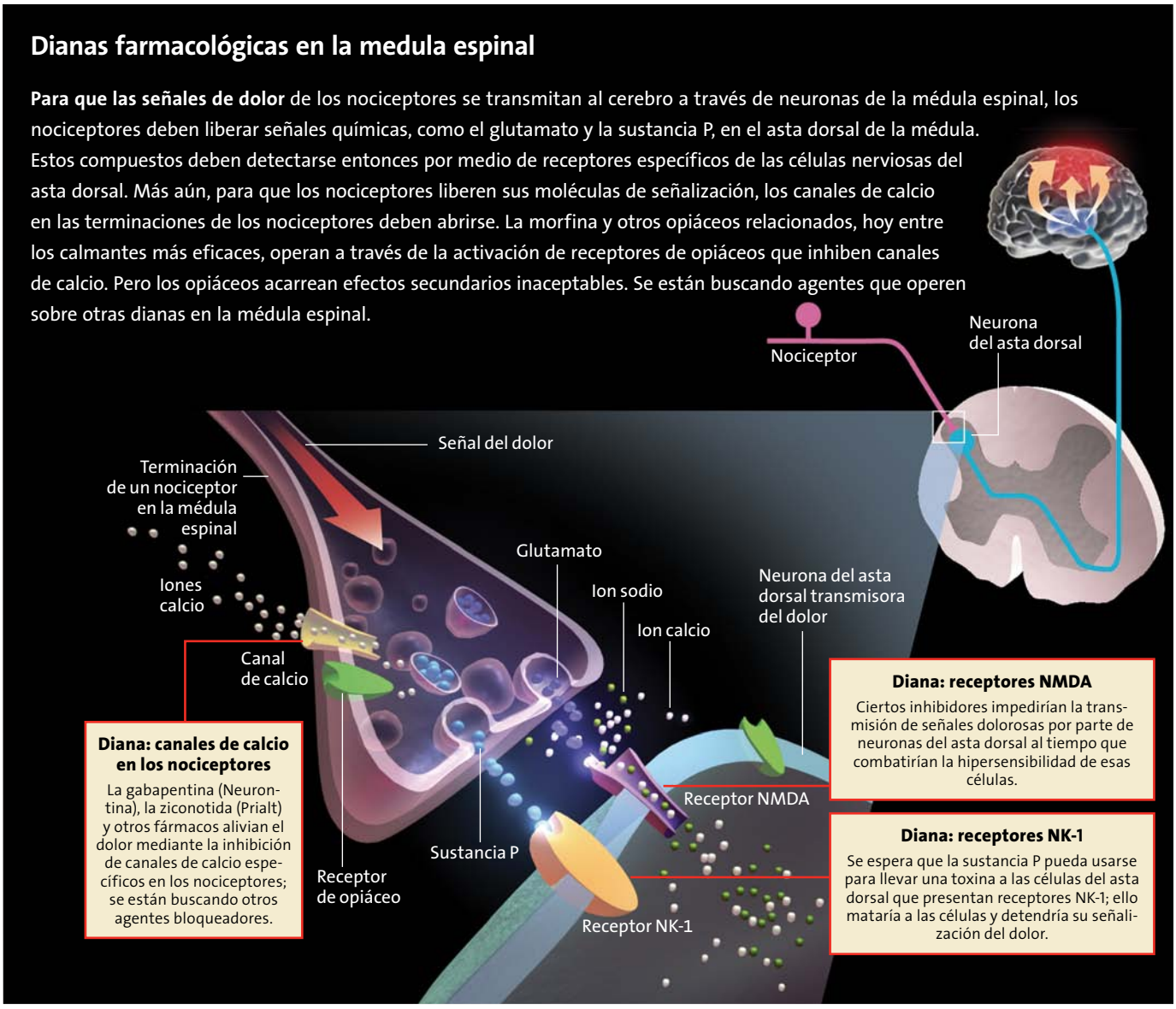
rapia génica, lo más probable es que se necesite un virus para transportar las micromoléculas de interferencia por ARN. Ello despierta preocupación en lo concerniente a su inocuidad. El tiempo dirá si el método resulta eficaz en el tratamiento del dolor; por ahora, se presenta como una posibilidad sugestiva.

Supongamos que se desarrolla un analgésico del tipo «bala mágica»: un compuesto que elimina de forma específica y efectiva la actividad de una de las moléculas transductoras del dolor en los nociceptores. ¿Proporcionaría esta intervención alivio para el dolor inabordable? Tal vez no: podría resultar insuficiente el cierre de una sola de las puertas de entrada a la ruta del dolor.

Imaginemos, por ejemplo, un medicamento que inutilice el receptor de la bradiquinina, un péptido que se sintetiza durante la inflamación en la periferia. La bradiquinina es un potente estimulador de los nociceptores; un antagonista que bloquee los receptores de los nociceptores impediría dicha activación. Pero no evitaría que las neuronas reconocieran y respondieran a otras moléculas inductoras del dolor generadas tras lesiones o inflamación (protones, prostaglandinas y la proteína factor de crecimiento nervioso, entre otros). De modo similar, la inutilización de solo los receptores de capsaicina podría no mitigar todos los dolores mediados por protones; bajo determinadas circunstancias, los protones activan en los nociceptores una población distinta de receptores: los canales iónicos sensibles al ácido (o ASIC, de *acid-sensing ion channels*).

Dianas farmacológicas en la medula espinal

Para que las señales de dolor de los nociceptores se transmitan al cerebro a través de neuronas de la médula espinal, los nociceptores deben liberar señales químicas, como el glutamato y la sustancia P, en el asta dorsal de la médula. Estos compuestos deben detectarse entonces por medio de receptores específicos de las células nerviosas del asta dorsal. Más aún, para que los nociceptores liberen sus moléculas de señalización, los canales de calcio en las terminaciones de los nociceptores deben abrirse. La morfina y otros opiáceos relacionados, hoy entre los calmantes más eficaces, operan a través de la activación de receptores de opiáceos que inhiben canales de calcio. Pero los opiáceos acarrean efectos secundarios inaceptables. Se están buscando agentes que operen sobre otras dianas en la médula espinal.



AMADEO BACHAR

La médula en el foco de atención

El exceso de receptores podría también compensarse mediante la administración de un cóctel de inhibidores que opere sobre múltiples mecanismos del dolor. Otro procedimiento se centraría en moléculas que operen en un dominio más central: sustancias que bloqueen la capacidad de todos los nociceptores —no importa qué estímulos los activaron en su momento— y les impidan transmitir las señales de dolor a las neuronas de la médula espinal.

La morfina y otros opiáceos, que se unen a receptores de opiáceos en las terminaciones de nociceptores que llegan a la médula espinal, se sirven de la última estrategia. Mediante la activación de los receptores en cuestión, los opiáceos impiden la liberación del neurotransmisor; bloquean así la transmisión del mensaje de dolor a las neuronas de la médula espinal. Y minan la capacidad de las neuronas del asta dorsal para responder a las señales dolorosas. Dado que estas drogas operan sobre la médula espinal, deberían, en teoría, tratar todo tipo de dolores; pero se vienen centrando en los relacionados con la inflamación.

Para nuestro infortunio, los receptores de opiáceos se presentan en las neuronas de cualquier zona del cuerpo, incluidos el cerebro y el sistema gastrointestinal. Semejante ubicuidad explica que la morfina y sus análogos generen una amplia batería de efectos secundarios no deseados; entre ellos, un estreñimiento grave y la parada respiratoria. Con tales problemas a la vista, resulta muy modesta la dosis de fármaco que se administra con fiabilidad al paciente. Buena parte de los médicos se muestran reacios a recetar opiáceos por miedo a que los pacientes se vuelvan adictos. La adicción, sin embargo, no es común en las personas que consumen opiáceos como analgésicos. En parte para evitar algunos de los efectos indeseables, los opiáceos acostumbran a aplicarse directamente en el espacio lleno de fluido que rodea a la médula espinal (vía intratecal). Las medicinas pueden administrarse también por inyección (para el dolor posoperatorio) o por medio de un sistema de bombeo implantado en el paciente (para el dolor crónico).

Centrémonos en las alternativas a los opiáceos. Las drogas que obstruyen la acción de los canales de calcio impiden la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones de los nociceptores en la médula espinal. Según se cree, la gabapentina (Neurontina), un anticonvulsivo, aliviaría algunas formas de dolor mediante la interacción con una subunidad específica de ciertos canales de calcio. La ziconotida (Prialt), un fármaco extraído del veneno de un gasterópodo del océano Pacífico, inhibe una variedad distinta de canal de calcio, el de tipo N.

Como ocurre con los receptores de opiáceos, los canales de calcio de tipo N se encuentran por todo el sistema nervioso. Si la ziconotida se administrase de forma sistémica, la presión sanguínea caería en picado. De ahí que el compuesto se administre por vía intratecal. Aunque la toxina bloquea el dolor, su acción en el interior del sistema nervioso central genera aún efectos secundarios molestos: mareos, náuseas, dolor de cabeza y desorientación, entre otros. La zinecotida se administra, de preferencia, a pacientes con cáncer en fase avanzada que no obtienen alivio de ningún otro modo.

En fecha reciente, las drogas que operan sobre los receptores de los canabinoides —los mediadores en los efectos de la marihuana— han experimentado un avance en las pruebas clínicas. Estos agentes parecen aliviar el dolor de varias formas: mediante su interposición en la transmisión de la señal entre los nociceptores y sus células diana y a través de la reducción de la actividad de las células inflamatorias.

Para nuestro infortunio, los receptores de opiáceos se presentan en cualquier zona del cuerpo

Bloqueo de los receptores NMDA

Algunos investigadores centran sus esfuerzos en impedir que las neuronas espinales respondan a los neurotransmisores liberados por los nociceptores (en concreto, al aminoácido glutamato, portador del mensaje del dolor). El glutamato activa varios receptores en el asta dorsal de la médula espinal. De ellos, la clase NMDA participa en la sensibilización central, lo que la convierte en una diana lógica para los nuevos analgésicos.

Todas las neuronas poseen algún tipo de receptor NMDA. Una inhibición simultánea de todos los tipos supondría una auténtica catástrofe: pérdida de memoria, ataques y parálisis. Para evitar tales reacciones, se busca alterar las versiones del receptor que abundan en el asta dorsal. En investigaciones sobre animales, los compuestos que se unen a una forma que contiene la subunidad NR2B han cosechado resultados alentadores. Ha ocurrido con ratones a los que se les suministró un inhibidor de NR2B directamente en el fluido espinal, que mostraron menor sensibilidad al dolor que los animales sin tratar. La droga revertió

Analgésicos en desarrollo

La tabla inferior recoge algunos compuestos con mecanismos de acción nuevos que se están ensayando en humanos (se omiten nuevas variantes de los opiáceos, los inhibidores de COX y otros fármacos clásicos). Las pruebas clínicas avanzan por etapas: la fase I evalúa la seguridad, la fase II estudia la eficacia y la fase III implica un análisis de mayor alcance.

Compuesto (fabricante)	Mecanismo de acción	Etapa del ensayo	Compañías que estudian un agente relacionado
AMG-517 (Amgen)	Bloquea el receptor de capsaicina	Fase I	GlaxoSmithKline; Neurogen
EVT-101 (Evotec)	Bloquea los receptores NMDA que portan la subunidad NR2B	Fase I	Roche; Merck & Co.
Icatibant (Sanofi-Aventis)	Bloquea un receptor de bradiquinina	Fase II	Merck & Co.
NGX-4010 (NeurogesX)	Sobreestimula el receptor de capsaicina	Fase III	
NMED-160 (Neuromed Pharmaceuticals)	Bloquea los canales de calcio de tipo N	Fase II	
Ralfinamide (Newron Pharmaceuticals)	Bloquea los canales de sodio	Fase II	
RN624 (Rinat Neuroscience)	Impide que el factor de crecimiento nervioso estimule los nociceptores	Fase II	Amgen
SAB-378 (Novartis)	Activa un receptor de canabinoides	Fase II	GW Pharmaceuticals; GlaxoSmithKline

Fuente: Franz F. Hefti, Rinat Neuroscience Corporation

también la alodinia en múridos que presentaban daño en nervios periféricos.

Varios nociceptores liberan neurotransmisores peptídicos: por ejemplo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Al actuar sobre receptores discretos, estos péptidos activan neuronas de transmisión del dolor en la médula espinal. Por tanto, se espera que los fármacos que impiden la interacción con dichos receptores sean de utilidad. Lamentablemente, el bloqueo selectivo del receptor que usa la sustancia P (el receptor neuroquinina-1 o NK-1) no ha superado los ensayos clínicos para el dolor, quizá porque el bloqueo de ese receptor resulta, por sí solo, insuficiente.

La industria farmacéutica está desarrollando antagonistas que mitigarían la agonía de las migrañas, al interponerse en la liberación de CGRP en los vasos sanguíneos, en la superficie del cerebro. No obstante, se desconoce si la desactivación de CGRP en la médula espinal bastará para paliar el dolor.

¿Matar al mensajero?

Si todos los intentos de modular la señalización del dolor fracasan, uno puede plantearse eliminar al mensajero. El corte de los nervios nociceptivos, sin embargo, suele resultar contraproducente porque, como hemos señalado, el daño en un nervio promueve el inicio de un dolor más tenaz y persistente. La sección de cordones de la médula espinal que llevan información al cerebro (cordotomía) constituyó un tiempo práctica común; hoy, en cambio, se reserva para pacientes terminales de cáncer que no responden a ningún tratamiento analgésico. El problema de este último procedimiento es que el cirujano no puede cortar de modo selectivo las vías del «dolor».

Existe una posible solución que está cosechando éxitos en animales. Se trata de una terapia molecular basada en la selección de un subgrupo de neuronas de la médula espinal que reciben señales de nociceptores. Esta terapia letal para la célula acopla la saporina, una toxina, a la sustancia P. La sustancia P de este complejo se une a los receptores NK-1, con la consiguiente internalización del mismo; por fin, la saporina se libera para matar a la neurona. Dado que el complejo entra solo en células que cuenten con un receptor NK-1, se espera que los efectos secundarios sean limitados.

No obstante, la ablación de neuronas en la médula espinal debería considerarse un método de último recurso: las neuronas del sistema nervioso central no se regeneran, así que los cambios que resulten serán, para bien o para mal, permanentes. Esta misma permanencia no se produce en el sistema nervioso periférico, en donde las fibras

cortadas se regeneran. De manera ideal, las terapias que recomponen las ramas de los nociceptores que detectan las señales —las dosis elevadas de capsaicina, por ejemplo— detendrían el dolor, pero permitirían que las ramas crecieran de nuevo, restaurando la detección normal del dolor en la zona del tejido antes inervado.

Puede que las neuronas no sean las únicas dianas farmacológicas para superar el dolor. Algunos estudios indican que la glía, las células que nutren a las neuronas del sistema nervioso central, entra en acción en respuesta al daño causado a los nervios periféricos. La glía emigra a la región del asta dorsal asociada con los nervios lesionados. Descarga allí un aluvión de compuestos; estos excitan a los terminales de los nociceptores e instan la liberación de neurotransmisores en la médula, con la permanencia consiguiente de la señal dolorosa. Algunas de estas sustancias (factores de crecimiento, citoquinas, etcétera) tornan sobreexcitables las neuronas del asta dorsal; las drogas que bloquean esa hiperactividad deberían ayudar a reducir la sensibilidad excesiva. Varios grupos trabajan en la identificación e inhibición de las moléculas responsables del reclutamiento y activación de la glía cuando los nervios sufren una lesión.

Las prostaglandinas se encuentran entre las sustancias claves que la glía libera cuando se activa en la médula espinal. Allí potencian el dolor mediante el bloqueo de receptores de la glicina alojados en las neuronas del asta dorsal. La glicina, un neurotransmisor inhibidor, apacigua a estas neuronas. Por tanto, los NSAID pueden operar no solo entorpeciendo la síntesis de prostaglandinas en la periferia (la forma mejor conocida), sino también mediante la inhibición de las enzimas COX en la glía. En este último caso, la liberación directa de inhibidores de COX en el fluido espinal podría minimizar los efectos secundarios causados por la aplicación sistémica. Un medicamento que aumentase la actividad de los receptores de glicina rebajaría también la transmisión de los mensajes de dolor al cerebro.

Cuestión de percepción

En este artículo hemos pasado revista a diversos métodos para el tratamiento del dolor. Todos ellos se han revelado prometedores en estudios sobre animales. Los que despiertan mayor interés dejan intacta la sensibilidad normal, al tiempo que disminuyen la sensibilización (hipersensibilidad) que caracteriza a los dolores inflamatorio y neuropático difíciles de tratar; asimismo, presentan un perfil de efectos secundarios aceptable. Sin embargo, ¿ayudarán estas terapias a los pacientes? ¿Funcionarán para todos los tipos de dolor? Cuestiones todavía abiertas.

Al margen de la farmacológica, existen otras vías que merecen exploración. Nos referimos a la psicoterapéutica. La psicoterapia resulta indicada para el dolor sin paliativo, sobre todo el asociado con la fibromialgia, el síndrome de colon irritable y otras patologías carentes de causa orgánica reconocida.

Hace alrededor de un decenio, un grupo de investigadores de la Universidad McGill demostraron que la hipnosis alteraba la actividad cerebral y la percepción del dolor. Hipnotizaron a los voluntarios; les convencieron de que el baño de agua caliente en el que habían introducido las manos resultaba más desagradable o más agradable de lo que era en realidad.

Mediante tomografía por emisión de positrones se registró la actividad cerebral. Observaron que la corteza somatosensorial, que responde a la magnitud del estímulo físico, se encontraba activa en ambas situaciones. Pero una segunda región del cerebro, la corteza cingulada, mostraba mayor actividad cuando los individuos creían que el estímulo era más desagradable. Ello sugería que la hipnosis cambiaba el modo en que los probandos percibían las sensaciones. Con un mayor conocimiento sobre la modulación cerebral de la experiencia dolorosa, podrían desarrollarse mejores terapias cognitivas para moderar la percepción del dolor.

Por nuestra parte, esperamos que la investigación de los mecanismos de la percepción del dolor conducirán a tratamientos eficaces y seguros que alterarán el futuro del dolor, de modo que vuelva atrás, hacia un tiempo en el que no existía.

Allan I. Basbaum *es profesor y director del departamento de anatomía de la Universidad de California en San Francisco (UCSF).* ***David Julius****, doctor en bioquímica, imparte clases de farmacología celular y molecular en la UCSF.*

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 359

Para saber más

The perception of pain. A. I. Basbaum y T. Jessel en *Principles of Neural Science*, dirigido por Eric R. Kandel et al. McGraw-Hill, 2000.

Molecular mechanisms of nociception. David Julius y Allan I. Basbaum en *Nature*, vol. 413, págs. 203-210, 2001.

Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. S. B. McMahon, W. B. Cafferty y F. Marchand en *Experimental Neurology*, vol. 192, n.º 2, págs. 444-462, 2005.

Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain. Dirigido por James N. Campbell et al. IASP Press, 2006.

Mejora de los analgésicos

La comprensión de los procesos químicos por los que operan la aspirina y el Vioxx puede conducir a analgésicos con efectos secundarios más leves

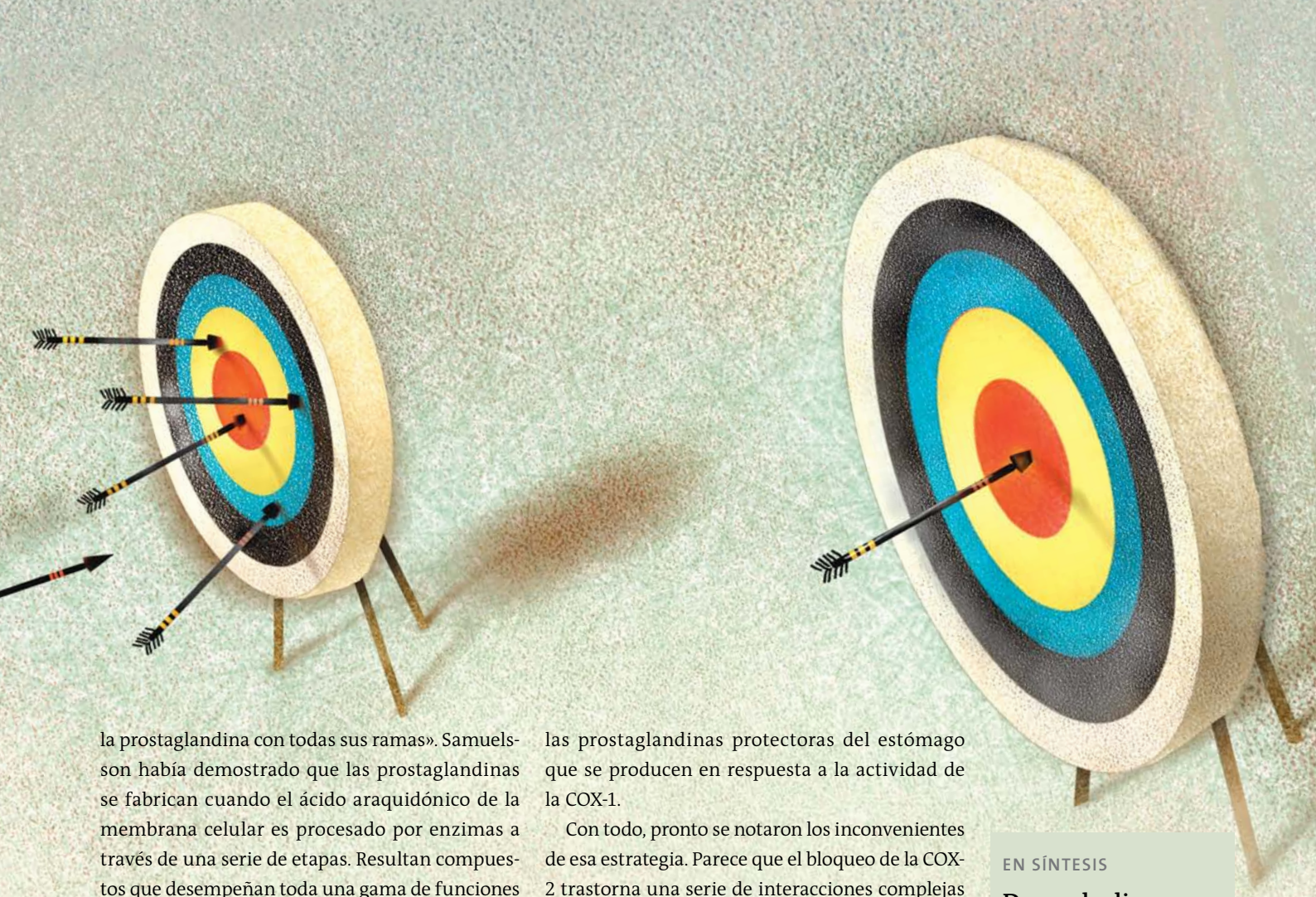
GARY STIX

Bengt Samuelsson ganó el premio Nobel de fisiología y medicina en 1982 por el descubrimiento del mecanismo de síntesis de las prostaglandinas. Estas sustancias, semejantes a hormonas, participan en la regulación de diversos procesos biológicos (la inducción de dolor, la fiebre y la inflamación, entre otros), bloqueados por la aspirina, el ibuprofeno y otros fármacos afines. Samuelsson llevó a cabo su investigación, junto con Sune Bergström, otro de los premiados aquel año, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, la institución que concede el premio Nobel en medicina.

La relación del Karolinska con las prostaglandinas viene de lejos. Se remonta al descubrimiento de estos derivados de los ácidos grasos en 1935. En los últimos años, Samuelsson y sus colaboradores han proseguido el estudio de la bioquímica de las prostaglandinas. Los resultados de esa investigación se aplican ahora al desarrollo de analgésicos y antiinflamatorios más seguros, entre ellos los inhibidores de la COX-2, tan controvertidos. Samuelsson señala la enorme demanda de antiinflamatorios; subraya también la importancia de conseguir un fármaco tan eficaz como los anteriores y con menos efectos secundarios.

El árbol y las ramas

El comunicado oficial del galardón le atribuía a Samuelsson el mérito de desentrañar «el árbol de



la prostaglandina con todas sus ramas». Samuelsson había demostrado que las prostaglandinas se fabrican cuando el ácido araquidónico de la membrana celular es procesado por enzimas a través de una serie de etapas. Resultan compuestos que desempeñan toda una gama de funciones reguladoras internas: asegurar que los riñones reciban un flujo sanguíneo suficiente, controlar la contracción del útero durante el parto y la menstruación o provocar una inflamación (señalada por enrojecimiento e hinchazón) como respuesta protectora ante infecciones y heridas.

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, operan mediante el bloqueo de la acción de dos enzimas que actúan en la primera fase de la síntesis de la prostaglandina: las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2). La inhibición de estas enzimas COX detiene la síntesis de la serie de prostaglandinas.

Pero con una interrupción tan radical, la aspirina y sus parientes causan problemas. Cuando la aspirina atenúa la producción de la prostaglandina responsable de la inflamación, ejerce el mismo efecto sobre uno o más de los derivados del ácido araquidónico que protegen las paredes del estómago del ácido clorhídrico presente en los jugos gástricos. Las compañías farmacéuticas hallaron una primera solución a ese problema en los años noventa con el desarrollo de Vioxx, Celebrex y otros fármacos que bloquean la COX-2 de forma específica y, por ende, dejan intactas algunas de las prostaglandinas protectoras del estómago que se producen en respuesta a la actividad de la COX-1.

Con todo, pronto se notaron los inconvenientes de esa estrategia. Parece que el bloqueo de la COX-2 trastorna una serie de interacciones complejas entre las prostaglandinas. Por un lado, disminuye la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2), que desarrolla una función esencial en la inducción del dolor y la inflamación; pero, por otro, reduce la síntesis de la prostaciclina (PGI_2), una sustancia protectora del corazón que dilata los vasos sanguíneos y evita la agregación plaquetaria. Esa disminución puede tener consecuencias peligrosas.

En 1999, Garrett A. FitzGerald, del hospital de la Universidad de Pensilvania, publicó un artículo en los *Proceedings of the National Academy of Sciences* sobre un ensayo clínico a pequeña escala que demostraba la inhibición de la PGI_2. Descubrió que, cuando la PGI_2 disminuía por haber ingerido un inhibidor de la COX-2, el tromboxano, se mantenía operativa otra prostaglandina que se produce en la ruta del ácido araquidónico: cumplía funciones vasoconstrictoras y de agregación plaquetaria a las que en condiciones normales se opone la PGI_2.

Ese desequilibrio alentaría la formación de coágulos (trombosis), que provocarían ataques cardíacos y apoplejías. Tal conclusión se ha esgrimido en los últimos años en demandas presentadas contra los fabricantes de inhibidores de la COX-2.

EN SÍNTESIS

Dar en la diana

1 En 1982, Bengt Samuelsson recibió el premio Nobel de fisiología y medicina por hallar el mecanismo de síntesis de las protaglandinas (PGE_2), sustancias que participan en la regulación de diversos procesos biológicos, entre ellos, la fiebre y la inflamación.

2 La aspirina y otros analgésicos actúan mediante el bloqueo de la acción de dos enzimas que intervienen en la síntesis de la prostaglandina. Sin embargo, el bloqueo de su síntesis ejerce efectos secundarios.

3 Se investigan agentes, como los inhibidores mPGES-1, que bloqueen solo la síntesis de cantidades excesivas de PGE_2, lo que permitiría obtener analgésicos de tercera generación.

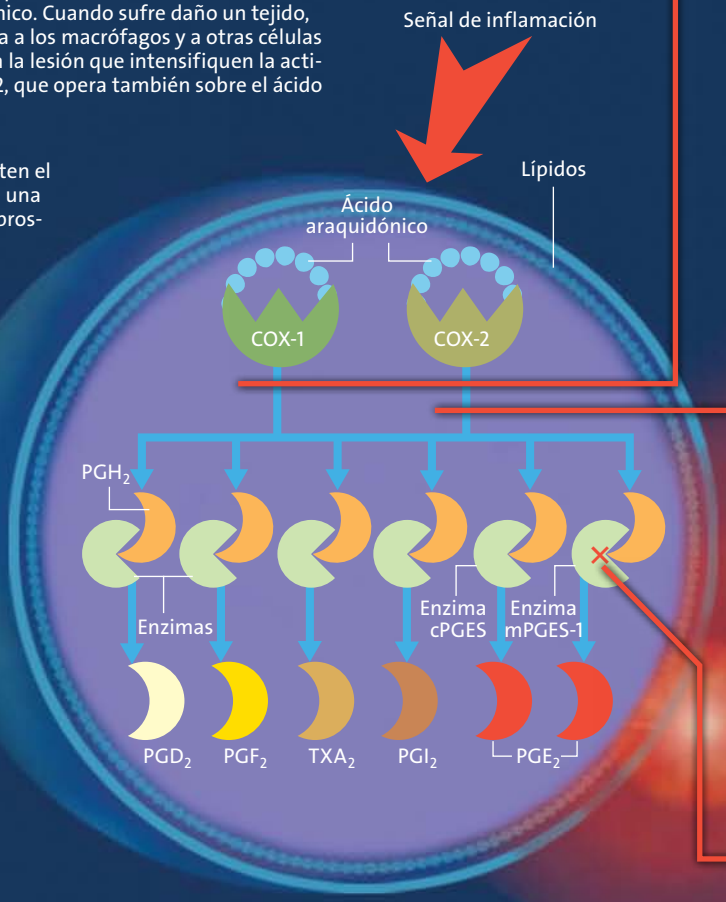
Perfeccionamiento de la aspirina y otros analgésicos

Las células involucradas en la inflamación sintetizan prostaglandina E_2 (PGE_2) (*1 a 3*) en cuantía abundante. El proceso causa dolor, inflamación y fiebre. La aspirina, el Vioxx y otros analgésicos operan mediante la inhibición de enzimas que catalizan la síntesis de la prostaglandina (*los dos recuadros superiores*). Pero hay prostaglandinas y sustancias producidas por las enzimas que resultan beneficiosas; el bloqueo de su síntesis ejerce efectos secundarios. De ahí que se hallen en estudio agentes como los inhibidores de la mPGES-1, que bloquean solo la síntesis de cantidades excesivas de PGE_2, lo que permite la generación de las sustancias beneficiosas (*abajo*).

1 La mayoría de las células producen prostaglandinas a través de reacciones iniciadas por la acción de la enzima COX-1 sobre un ácido araquidónico. Cuando sufre daño un tejido, una señal química ordena a los macrófagos y a otras células inflamatorias próximas a la lesión que intensifiquen la actividad de la enzima COX-2, que opera también sobre el ácido araquidónico.

2 COX-1 y COX-2 convierten el ácido araquidónico en una molécula intermedia, la prostaglandina$_2$ (PGH_2).

3 Unas enzimas adicionales convierten luego la PGH_2 en otras prostaglandinas y en tromboxano, cada una de ellas con una función distinta (*abajo*). En último término, todas las prostaglandinas, incluso las PGE_2 causantes del dolor, se liberan para actuar sobre otras células.



Actuación de la aspirina

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos bloquean las enzimas COX-1 y COX-2, con la consiguiente inhibición de la síntesis de prostaglandinas, beneficiosas o dañinas.

Actuación de los inhibidores de COX-2

La COX-2 causa dolor e inflamación al elevar los niveles de PGE_2 a través de una ruta en la que interviene la enzima mPGES-1. Mediante el bloqueo de COX-2, Vioxx, Celebrex, Bextra y otros inhibidores detienen el aumento de la PGE_2. Esas sustancias presentan solo un ligero riesgo de daño del estómago, seguramente porque se mantiene la producción de COX-2 en niveles normales bajo la dirección de COX-1 y de la enzima cPGES. Sin embargo, los inhibidores de COX-2 rebajan también la concentración de PGI_2, que ejerce un efecto protector sobre el sistema vascular. El descenso de PGI_2 puede explicar la mayor incidencia de ataques cardíacos y apoplejías entre quienes toman esos fármacos.

Actuación de los inhibidores de mPGES-1

Estos agentes, todavía en desarrollo, bloquean específicamente la mPGES-1, que se produce en grandes cantidades por mandato de COX-2 en las células que responden a una agresión inflamatoria. Mediante la reducción de la mPGES-1, mas no de las enzimas que producen niveles de prostaglandina normales, quizá se controlen los niveles de PGE_2 y se alivie el dolor sin perjudicar el corazón ni el sistema digestivo.

Las prostaglandinas y sus efectos diversos

Prostaglandina D_2 (PGD_2)
Participa en la regulación del sueño y las reacciones alérgicas.

Prostaglandina F_2 (PGF_2)
Controla la contracción del útero durante el parto y la menstruación.

Tromboxano A_2 (TXA_2)
Estimula la vasoconstricción e induce la agregación plaquetaria (trombosis).

Prostaciclina (PGI_2)
Dilata los vasos sanguíneos e inhibe la agregación plaquetaria (trombosis). Puede proteger contra la aterosclerosis y lesiones de las paredes del estómago.

Prostaglandina E_2 (PGE_2)
Participa en el dolor, la inflamación y la fiebre; protege contra lesiones del estómago.

DANIELA NAOMI MOLNAR

FitzGerald comenzó a difundir sus hallazgos en conferencias impartidas en 1997, un año antes de aprobarse el primer inhibidor de COX-2, el Celebrex.

Mientras el grupo de FitzGerald lanzaba señales de aviso de peligros venideros, el equipo que dirige Samuelsson se dedicaba a insertar una nueva hoja en una rama del árbol de la prostaglandina. Per-Johan Jakobsson, posdoctorando del laboratorio, descubrió la versión humana de una enzima productora de PGE_2. En una publicación conjunta de Jakobsson, Samuelsson y dos colaboradores en 1999, la enzima se presentaba como una potencial y novedosa diana del desarrollo de fármacos.

Biolipox, pequeña compañía creada en 2000 por dos científicos del Karolinska, tomó nota de ambas publicaciones. Se proponía desarrollar fármacos antiinflamatorios para enfermedades respiratorias mediante la manipulación de una clase recién descubierta de biomoléculas, las eoxinas, que se generan también a partir del ácido araquidónico. Un año más tarde, Biolipox decidió diversificarse. Adquirió de Karolinska la propiedad intelectual de la enzima sintetasa de prostaglandina E microsomal (mPGES-1). Un fármaco que bloqueara de forma selectiva la enzima productora de la PGE_2 podría mitigar el dolor y la inflamación sin efectos adversos gastrointestinales ni cardiovasculares, ya que no disminuiría los niveles de PGI_2. Quizás abriría las puertas a los antiinflamatorios no esteroideos de tercera generación.

Liberación de inhibidores

Biolipox se ubica hoy en el mismo edificio que aloja la biblioteca de ciencias y los departamentos de bioinformática y didáctica en el campus del Karolinska. Samuelsson es miembro de la junta directiva y asesor científico de la compañía. Boehringer Ingelheim, fabricante del Mobic, inhibidor de la COX-2, firmó en 2005 un acuerdo con Biolipox para financiar la investigación sobre mPGES-1 y autorizar luego el desarrollo final y comercialización de los inhibidores.

El enorme mercado de analgésicos no narcóticos en EE.UU. (superior a diez mil millones de dólares anuales), unido al fracaso de los inhibidores de COX-2, ha hecho que otras compañías fijen también su atención en la referida enzima. Merck ha publicado un estudio sobre los inhibidores de la mPGES-1. Pfizer ha registrado la patente de un ratón en el que se ha eliminado el gen de mPGES-1 con el fin de estudiar los efectos del bloqueo de la enzima. También otras empresas farmacéuticas han registrado patentes relacionadas con la mPGES-1. «Las placas tectónicas se mueven», advierte FitzGerald. «El mercado actual es inmenso, pero hay una gran inseguridad en cuanto al repertorio de fármacos existentes.» Añade que una compañía proyecta acometer pruebas clínicas con un inhibidor de mPGES-1. (Por su parte, otros laboratorios farmacéuticos se proponen desarrollar medicinas que se unirían a los receptores de PGE_2 y bloquearían directamente su funcionamiento.)

Las pruebas de Vioxx tal vez frenen la irrupción en el mercado de cualquier nuevo antiinflamatorio. De hecho, ya han aparecido los pesimistas. En un artículo que publicó *Trends in Pharmacological Sciences* en 2006 con el título «¿Es la mPGES-1 un objetivo prometedor de la terapia analgésica?» se cuestiona que el complejo mecanismo de la prostaglandina ofrezca buenas perspectivas para un fármaco nuevo. Como allí se señala, prescindir de la mPGES-1 puede hacer que se produzca menos PGE_2 y mayor cantidad de otra prostaglandina cuyas consecuencias fisiológicas se desconocen. Por si fuera poco, no solo la PGE_2, sino la mayoría de las demás prostaglandinas intervienen en la generación del dolor.

Solo las pruebas clínicas acerca de la seguridad y eficacia en humanos resolverán las disputas. Los primeros estudios con ratones transgénicos a los que se ha silenciado *mPGES-1* ofrecen resultados alentadores. Según un informe del grupo de FitzGerald de 2006, la desactivación de mPGES-1 elevaba los niveles de PGI_2, inocua para el corazón, mientras el perjudicial tromboxano se mantenía estable. Al propio tiempo, la coagulación y la presión sanguínea permanecían normales. Un estudio posterior del equipo de FitzGerald demostró que la inactivación de mPGES-1 comportaba algún beneficio cardiovascular, tal vez por la elevada tasa de PGI_2.

Prosigue la búsqueda de compuestos que repitan los efectos de la desactivación de *mPGES-1*. Y se han iniciado preparativos para acometer la etapa siguiente: pasar de ratones a humanos.

Gary Stix *es redactor de* Scientific American.

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 366

Para saber más

Identification of Human Prostaglandin E Synthase: A Microsomal, Glutathione-Dependent, Inducible Enzyme, Constituting a Potential Novel Drug Target. P.-J. Jakobsson et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 96, n.º 13, págs 7220-7225, junio de 1999.

Is mPGES-1 a Promising Target for Pain Therapy? K. Scholich y G. Geisslinger en *Trends for Pharmacological Sciences*, vol. 27, n.º 8, págs. 399-401, agosto de 2006.

Deletion of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Augments Prostacyclin and Retards Atherogenesis. M. Wang et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 103, n.º 39, págs. 14507-14512, septiembre de 2006.

Antidepresivos y dolor

Los antidepresivos podrían convertirse en los medicamentos ideales para mejorar la calidad de vida de los que sufren dolor crónico

JUAN ANTONIO MICÓ

Rosa Sánchez* es una mujer de carácter fuerte. A pesar de sus de 72 años cumplidos y los achaques propios de la edad, conserva muy buen humor, aunque ha tenido motivos sobrados para deprimirse. Sus mayores problemas en estos momentos, aparte del aislamiento social que sufren en la actualidad las personas de cierta edad, son los que derivan de una diabetes de larga duración. Se queja de unos dolores paroxísticos en los pies, que la despiertan de noche y le interrumpen el sueño. Diríase que no le afecta a su permanente buena presencia de ánimo. De ahí la extrañeza de su hija cuando el médico le ha recetado amitriptilina, un antidepresivo; media pastilla antes de irse a dormir.

Al poco tiempo de tomar el medicamento, Rosa ha mejorado. Se le han aliviado los dolores causados por una neuropatía diabética. El médico ha acertado en la administración de un antidepresivo tricíclico. Con una larga historia de casi medio siglo, la amitriptilina sigue siendo el antidepresivo más socorrido para el tratamiento del dolor crónico.

A Claudio Vidal* le han recetado venlafaxina, un antidepresivo de síntesis. El paciente, de 50 años, tiene cáncer de vejiga y, además de un dolor crónico rebelde, sufre una profunda depresión. Después de algún tiempo de tratamiento con venlafaxina, ha mejorado de su depresión y se queja menos de dolor, aunque el proceso oncológico continúa su avance.

Ambas historias ilustran dos de los casos más frecuentes en los que un antidepresivo puede desempeñar una función analgésica en el tratamiento del dolor crónico; a saber: dolor neuropático por diabetes sin depresión asociada y dolor crónico oncológico asociado a depresión grave. Entre estas dos situaciones caben otras muchas. En todas, los antidepresivos se han mostrado eficaces analgésicos.

En la historia de la farmacología, las acciones antidepresiva y analgésica de los antidepresivos transcurren paralelas. En 1957, Roland Khun publicó los primeros resultados clínicos de la imipramina en el tratamiento de la depresión. La molécula formaba parte de un conjunto de otras 42 investigadas en aquel entonces por Alan Broadhurst como posibles antihistamínicos y, quizá, como analgésicos. Dos años después, en 1959, la Administración estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la depresión. En 1960, F. Paoli, G. Darcourt y P. Cossa publicaron que el antidepresivo imipramina poseía un claro efecto analgésico. Desde entonces, la imipramina y otros antidepresivos son utilizados en el tratamiento del dolor crónico.

Pese a todo, la agencia reguladora norteamericana no aprobó hasta el 7 de septiembre de 2004 el uso de otro antidepresivo, la duloxetina, con fines analgésicos, para el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética. Suponía la sanción científica de la virtualidad analgésica de estos fármacos en una gama amplia de tipos de dolor.

¿Antidepresivos o analgésicos?

Ahora bien, ¿son analgésicos los antidepresivos porque mejoran la respuesta emocional al dolor o poseen acaso un efecto analgésico intrínseco, independiente de su acción sobre el humor y la afectividad? Existe respaldo experimental y clínico suficientes para declarar que ambas situaciones son posibles. Pueden darse a la vez o por separado.

En clínica, los antidepresivos han demostrado ser analgésicos para aquellos pacientes, con diferentes tipos de dolor crónico, que mantenían un estado afectivo-emocional completamente

EN SÍNTESIS

Relación cierta y compleja

1 Los antidepresivos, amén de atajar el «dolor del alma», ejercen una acción analgésica real, en muchos casos independiente de su acción sobre el trastorno depresivo.

2 Estudios en ratones transgénicos demuestran que en la acción analgésica de los antidepresivos intervienen ciertos receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos.

3 Estos ensayos también han demostrado que los antidepresivos potencian la acción analgésica de los opiáceos.

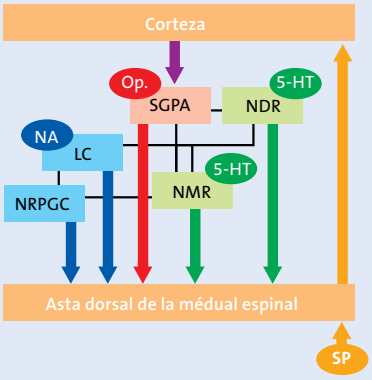
* Nombres alterados por la redacción.

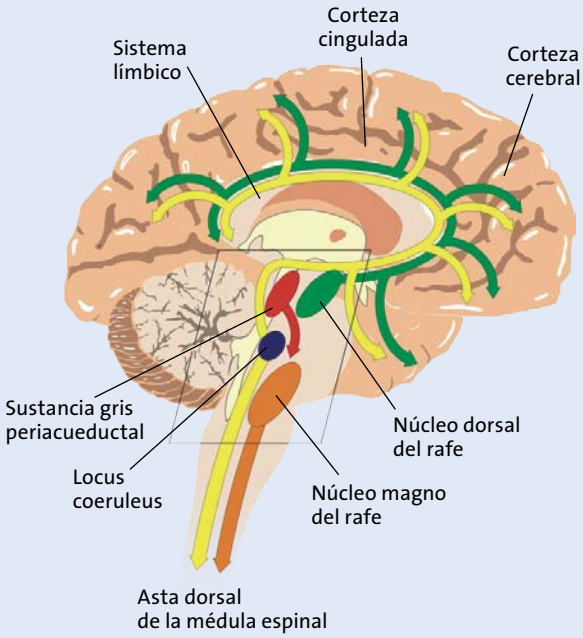
DOBLE FUNCIÓN
Los fármacos contra el «dolor del alma» podrían aliviar también el dolor físico persistente.

J. GUTIÉRREZ, ALTORRELIEVE DE ANTONIO SUSINO, «MONUMENTO EN MEMORIA DE LOS CAÍDOS EN LA GUERRA DE ÄFRICA»

Sistema inhibidor de la sensación nociceptiva

Nuestro organismo dispone de un sistema inhibidor de la sensación nociceptiva, que funciona como una suerte de analgésico endógeno. En este sistema participan diversas estructuras: el núcleo dorsal del rafe (NDR), el núcleo magno del rafe (NMR), la sustancia gris periacueductal (SGPA), el núcleo reticular paragigantocelular (NRPGC) y el locus coeruleus (LC), además de la corteza y el asta dorsal de la médula espinal. Estos núcleos modulan los impulsos nociceptivos para dar una respuesta adecuada a cada caso. Algunos de estos núcleos poseen proyecciones ascendentes y descendentes. En el primer caso, las proyecciones podrían regular aspectos emocionales del dolor, integrándolos en el sistema límbico; las proyecciones descendentes servirían para inhibir el dolor en el asta dorsal de la médula. Estos núcleos, estimulados por medios mecánicos o farmacológicos, responden con la producción de analgesia. En los núcleos citados, la concentración de noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) u opioides (Op) es muy alta. Se sospecha que la activación de este circuito se hallaría detrás del «efecto placebo-analgésico». Se trata de un circuito que se activa en respuesta a una agresión nociceptiva vehiculada por un neurotransmisor pro-nociceptivo, como la sustancia P (SP) (*izquierda*).





MODIFICADO DE: ORTEGA-ALVARO ET AL. EN *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2004

normal (como la paciente Sánchez). Debe aquí excluirse que el efecto analgésico resulte del efecto antidepresivo. Sin embargo, en otras situaciones, como en el caso del dolor oncológico de Vidal, el efecto de los antidepresivos sobre la regulación de las emociones, en particular el grado de afectividad, contribuye a mejorar la respuesta afectivo-emocional al dolor en presencia de una depresión.

Cabe incluso una tercera alternativa: el antidepresivo se recomienda para tratar una depresión en un enfermo con cáncer en estadios medios o avanzados. El antidepresivo cumpliría ahora su función genuina: luchar contra la depresión, pues el dolor podría muy bien hallarse ausente.

En experimentos con ratas y ratones ha quedado demostrado el efecto analgésico de los antidepresivos. Un enfermo depresivo no suele comenzar a sentir mejoría hasta que lleva tres o cuatro semanas de tratamiento, porque han de ponerse en marcha mecanismos de plasticidad sensorial y neuronal que recompongan la situación mental deteriorada. Entre estos mecanismos encontramos desde la necesidad de desensibilizar los receptores de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina hasta la inducción de la expresión de factores neurotróficos como BDNF o, en su máxima expresión, la aparición de neurogénesis.

Sin embargo, en los roedores, y también en humanos, el efecto analgésico aparece de inmediato. Por tanto, los dos mecanismos, el antidepresivo y el analgésico, aunque compartan elementos comunes, mantienen diferencias entre sí.

Dolor y depresión

El dolor es una representación física y mental del sufrimiento. La depresión puede ser la expresión más negativa y patológica del afecto. Ambas dolencias van de la mano en muchos enfermos. En un estudio llevado a cabo en centros de atención primaria, Matthew J. Bair y sus colaboradores, de la Universidad de Indiana, comprobaron la presencia del dolor en dos terceras partes de los sujetos con depresión. Dicho síntoma constituía un predictor de una respuesta terapéutica negativa y de la sensación de una mala calidad de vida. Con otras palabras, si sufrían dolor, respondían peor al tratamiento. De haber prestado al dolor la atención que merecía y si esos enfermos hubieran

sido tratados con antidepresivos adecuados, según sugiere el estudio, la respuesta terapéutica hubiera resultado más positiva, con la consecuente mejoría en la calidad de vida.

Maurice Ohayon y Alan Schatzberg, de la Universidad de Stanford, realizaron en 2003 una encuesta telefónica a 9000 sujetos, de entre 15 y 100 años y repartidos por el Reino Unido, Alemania, Italia, Portugal y España. Según declararon, el 17 por ciento sufrían algún tipo de dolor crónico y al 4 por ciento se les había diagnosticado depresión. Se elevaba al 43 por ciento la cifra de los que unían depresión y algún tipo de dolor crónico. Dolores de cabeza y de espalda constituían los dos tipos habituales.

A partir de estos datos pudo comprobarse que el riesgo de padecer una depresión grave era 2,2 veces mayor en individuos que ya sufrían al menos una patología dolorosa. El riesgo aumentaba hasta 3,6 si coincidía con un dolor crónico. En el caso de que padecieran algún tipo de enfermedad, además de dolor crónico, el riesgo podía ser hasta 5,2 veces mayor. Según Schatzberg, la percepción del dolor es mayor en enfermos deprimidos y el dolor crónico persistente conduce a una enfermedad depresiva recurrente.

Antidepresivos analgésicos

El dolor, de tratamiento harto complejo, es una «experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión», si damos por buena la definición estándar de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Convergen en él dos experiencias: la sensorial y la emocional. La primera dependería del daño infligido en los tejidos; la segunda se asociaría a una interpretación consciente de ese daño. Nunca fue más cierto que «no hay enfermedades sino enfermos»: cada sujeto, cada paciente, siente y percibe el dolor de una manera distinta.

Dependiendo del nivel emocional, o incluso del carácter, se percibe el dolor de diferente forma. Unas personas pueden ser más sensibles que otras frente a un daño de parecidas o similares características; hay diferencias incluso entre hombres y mujeres. Y volviendo al punto de partida, lo mismo en el dolor por neuropatía diabética que en el oncológico, el médico puede prescribir un antidepresivo con mayor eficacia y seguridad. Existen otros tipos de dolor donde también se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos: dolor lumbar, facial, neuralgia postherpética e incluso dolor por úlcera péptica o asociado a colon irritable.

No obstante esa diversidad, existen dos formas de dolor que merecen una atención especial. Son las migrañas o cefaleas y la fibromialgia. En el primer caso, los antidepresivos son muy útiles. Podemos incluso recurrir a ellos de manera preventiva, ante la aparición repetida de las crisis. En el caso de la fibromialgia, el cuadro doloroso entraña mayor dificultad. Los antidepresivos se han mostrado bastante eficaces, por la sencilla razón de que en este trastorno coexisten un dolor muscular y articular, más o menos generalizado, con verdaderos cuadros depresivos y ansiedad, así como alteraciones del sueño. Los fármacos antidepresivos no solo ejercen un efecto ansiolítico, sino que pueden, además, normalizar las fases del sueño.

Serotonina y noradrenalina

Aunque constituyen un grupo farmacológico heterogéneo, los antidepresivos comparten en buena medida su mecanismo de acción. En su mayoría, inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, por lo que favorecen una concentración elevada de neurotransmisores en el espacio intersináptico. La recuperación del tono noradrenérgico, serotoninérgico o de ambos comporta una mayor eficacia en la transmisión de la información entre neuronas.

Desde el punto de vista fisiológico, la noradrenalina y la serotonina mantienen también un adecuado umbral nociceptivo, es decir, se encargan de evitar traspasar el umbral del dolor. Otros neurotransmisores se hallan asimismo implicados en el mantenimiento del umbral nociceptivo: los opioides o las prostaglandinas. Sin embargo, los antidepresivos tienen mucha menos capacidad para actuar sobre ellos. Opioides y prostaglandinas constituyen la diana terapéutica de la morfina y sus derivados o la aspirina y analgésicos afines. No obstante, el sistema opioide, como veremos más adelante, es especialmente sensible a la acción de los antidepresivos.

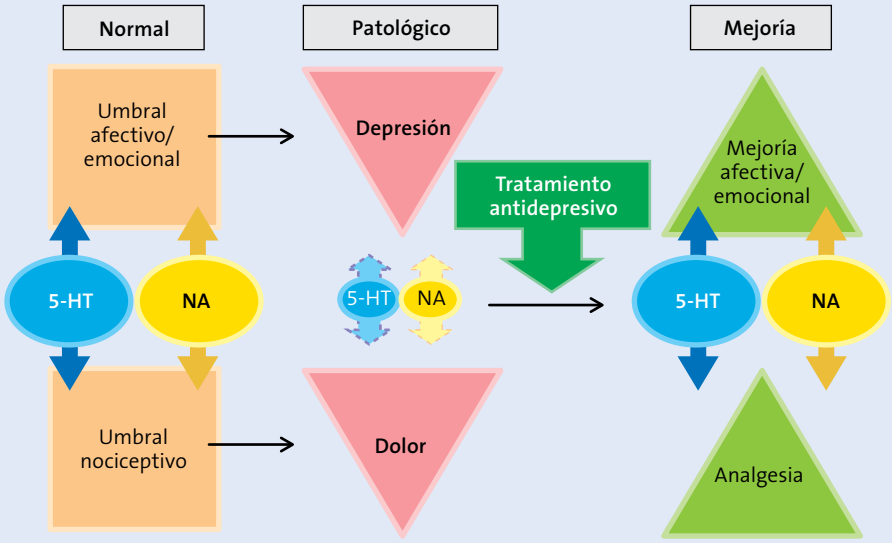
El mantenimiento del tono noradrenérgico, serotoninérgico o de ambos es indispensable para que los antidepresivos produzcan un efecto analgésico. En un trabajo dirigido por Claudia Sommer, de la Universidad de Wurzburgo, ha demostrado la implicación serotoninérgica en el mecanismo de acción analgésico de los antidepresivos.

El dolor y la depresión van de la mano en muchos enfermos

ANTIDEPRESIVOS

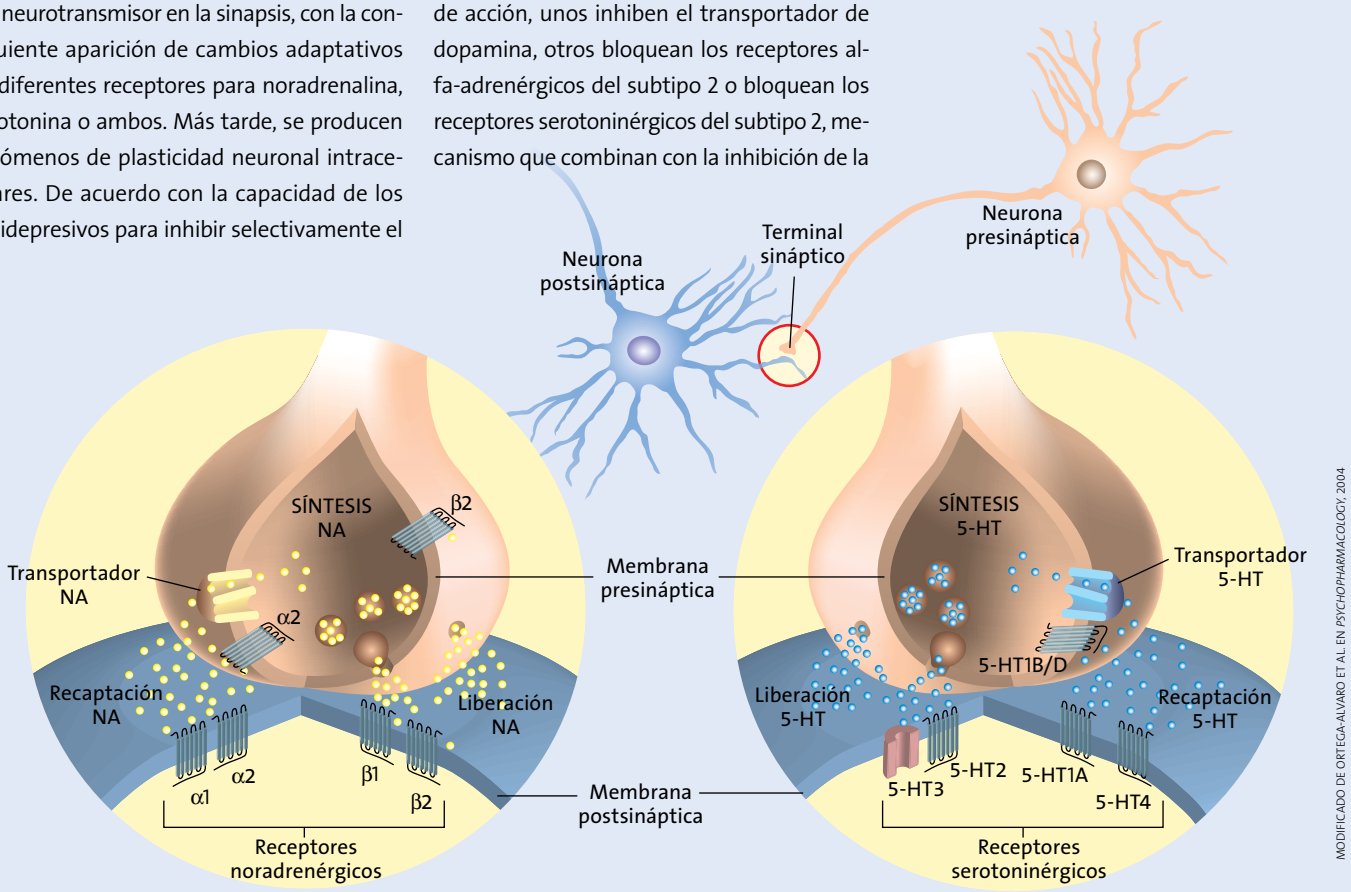
Función

Noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) son dos monoaminas con importantes funciones en el control del umbral para el dolor (umbral nociceptivo) y en el control de un buen estado emocional. Las concentraciones estables y necesarias de cada monoamina pueden verse disminuidas, en cuyo caso, el umbral para el dolor baja y el estado emocional se resiente (depresión). Los antidepresivos, debido a su bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina, pueden restablecer el equilibrio monoaminérgico y, por tanto, reconducir el umbral nociceptivo y restaurar el estado emocional adecuado.



Mecanismos de acción

Los antidepresivos bloquean el transportador de noradrenalina (NA), de serotonina (5-HT) o ambos. Estos transportadores son los encargados de la recaptación del neurotransmisor, desde la hendidura sináptica hasta el terminal presináptico. Al bloquearlos, los antidepresivos facilitan el aumento de la concentración del neurotransmisor en la sinapsis, con la consiguiente aparición de cambios adaptativos en diferentes receptores para noradrenalina, serotonina o ambos. Más tarde, se producen fenómenos de plasticidad neuronal intracelulares. De acuerdo con la capacidad de los antidepresivos para inhibir selectivamente el transportador de serotonina, el de noradrenalina o ambos, se han establecido diferentes clasificaciones. Así, se habla de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de noradrenalina o de antidepresivos duales o mixtos. Existen más antidepresivos, que difieren en sus mecanismos de acción, unos inhiben el transportador de dopamina, otros bloquean los receptores alfa-adrenérgicos del subtipo 2 o bloquean los receptores serotoninérgicos del subtipo 2, mecanismo que combinan con la inhibición de la recaptación de serotonina, de noradrenalina o de ambas. Un tipo de antidepresivo diferente de todos los anteriores son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); se trata de fármacos inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa), una de las enzimas encargadas de la degradación de monoaminas.



MODIFICADO DE ORTEGA-ALVARO ET AL. EN *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2004

En el laboratorio de Sommer, los científicos crearon un ratón transgénico privado del transportador de serotonina. Los múridos genéticamente manipulados presentan un comportamiento bioquímico muy similar al que se observaría si se les sometiera a un tratamiento crónico mediante un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina. Cuando, algún tiempo después de nacer (a los cuatro o siete meses), se evalúa la resistencia de los animales a un tipo de dolor neuropático inducido por el calor, se observa que resisten más el dolor que sus hermanos, a los que no se les retiró la proteína. De ello se desprende que la acción analgésica de los antidepresivos, al menos en este tipo de dolor, viene determinada por el bloqueo continuado de la proteína transportadora de serotonina en el terminal presináptico.

En nuestro laboratorio de neuropsicofarmacología de la Universidad de Cádiz ideamos una forma simple de demostrarlo. Anulamos en ratones la capacidad de sintetizar serotonina o noradrenalina endógena. Para ello les aplicamos a-metilparatirosina, que inhibe la síntesis de noradrenalina, y p-clorofenilalanina, que impide la de serotonina. (En el primer caso, se bloquea la tirosina hidroxilasa, enzima fundamental en la síntesis de noradrenalina; en el segundo, se actúa sobre la triptófano hidroxilasa, enzima decisiva en la síntesis de serotonina.)

A los animales que tenían disminuida la capacidad para producir noradrenalina o serotonina les administramos diferentes antidepresivos. Mediamos la producción de analgesia. ¿Qué observamos? Los antidepresivos no produjeron ningún tipo de efecto analgésico. Quedaba claro que se necesitaba una síntesis adecuada de noradrenalina y serotonina para que los antidepresivos investigados, todos ellos del grupo de los tricíclicos, ejercieran una analgesia eficaz.

Posibles receptores diana

La investigación de los mecanismos neuroquímicos responsables de la acción analgésica de los antidepresivos se ha orientado también hacia la implicación de determinados receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos, lo mismo presinápticos que postsinápticos. Por una razón fácil de entender: una vez que los dos neurotransmisores son liberados desde el terminal presináptico se dirigen hacia sus receptores específicos para ejercer su función fisiológica.

De los diferentes tipos de receptores noradrenérgicos existentes está comprobada la intervención de los receptores noradrenérgicos del subtipo alfa-2 (alfa2NA), según se ha constatado en ratones a los que se ha suprimido genéticamente la proteína que expresa dicho receptor. En estos animales mutantes, la amitriptilina pierde su efecto analgésico. Asimismo, se ha observado la participación del subtipo alfa-1NA y de los subtipos beta-1NA y beta-2NA.

Aunque la familia de los receptores serotoninérgicos es más amplia que la de los receptores noradrenérgicos, su implicación en el dolor se limita a unos cuantos tipos. No obstante, la interacción entre los antidepresivos y estos receptores es más complicada de lo que se pensaba. Si bloqueamos en un ensayo los receptores serotoninérgicos del subtipo 2 (5-HT-2), se pierde el efecto analgésico; pero si anulamos los del subtipo 1A (5-HT1A), obtendremos un aumento neto de la eficacia analgésica de los antidepresivos.

La estrategia de combinar un antidepresivo y un fármaco que bloquee los receptores 5-HT1A constituye un método eficaz de potenciación del propio efecto antidepresivo, según ha confirmado el equipo liderado por Francesc Artigas, del Consejo Superior del Investigaciones Científicas en Barcelona, en colaboración con psiquiatras del Hospital de San Pablo de Barcelona. Aunque se ha prestado menos atención a otros tipos de receptores serotoninérgicos, algunos datos sugieren que en la acción analgésica de los antidepresivos podrían intervenir los receptores serotoninérgicos del subtipo 3 (5-HT3) y del subtipo 4 (5-HT4).

Se ha constatado la intervención de los receptores noradrenérgicos del subtipo alfa-2 en el efecto analgésico

Antidepresivos y sistema opioide

Si se administran los antidepresivos junto con naloxona, un fármaco que bloquea los receptores opiáceos responsables del efecto analgésico de la morfina, se modifica el efecto analgésico de algunos antidepresivos, aunque en menor medida que cuando se inhiben el sistema noradrenérgico o el serotoninérgico. En ello se basa la idea de que estos antidepresivos podrían actuar sobre el sistema opioide endógeno, uno de los principales protagonistas de regulación endógena del dolor.

La tesis de que los antidepresivos ejercieran alguna actividad sobre el sistema opioide, de la que se derivara no solo su acción analgésica sino también la antidepresiva, había sido sugerida por José Ángel Fuentes, Carmen de Felipe y María Lui-

sa de Ceballos, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Madrid. En el decenio de los ochenta, estos investigadores demostraron que la inhibición de la degradación de los péptidos opioides endógenos promovía la acción antidepresiva y analgésica de los antidepresivos.

Al tiempo que se publicaban estos resultados, nuestro grupo, en colaboración con Michel Hamon, de la Universidad Pierre et Marie Curie, puso de manifiesto que los antidepresivos estimulaban la síntesis de dos péptidos opioides con acción analgésica: la met-encefalina y leu-encefalina. Además, frenaban la producción de sustancia P, un péptido transmisor de la sensación dolorosa.

Observamos estos efectos en las áreas del cerebro encargadas de la regulación del dolor y en el asta dorsal de la médula. Se apreciaron, asimismo, importantes cambios en áreas de integración emocional, como la corteza. En coherencia con ello, se sugirió que el sistema opioide endógeno no solo podría guardar relación con la acción analgésica de los antidepresivos, sino que, además, la propia acción antidepresiva podría ser, en parte, consecuencia de la activación de este sistema de neurotransmisión.

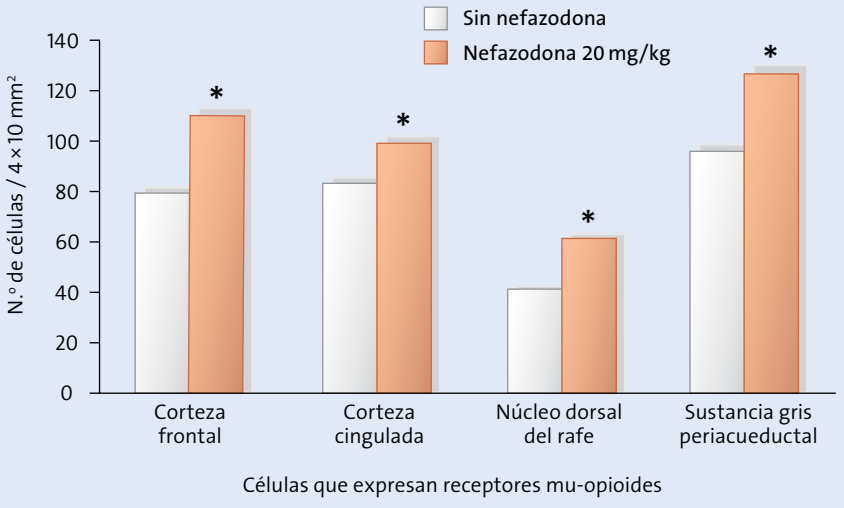
En estudios posteriores se abordó el alcance de tales observaciones preliminares. Quedó claro que, si bien los antidepresivos no pueden fijarse a los receptores opiáceos, sí se hallan facultados para modificar su expresión en diversas regiones del sistema límbico, la corteza y la médula espinal. Sin embargo, dado que los antidepresivos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, no puede generalizarse esta acción.

A propósito de la producción de analgesia por los antidepresivos y el sistema opioide, ha quedado demostrado que la asociación de un antidepresivo a un analgésico opiáceo (la morfina) aumenta la eficacia analgésica. Esta combinación constituye una práctica habitual en las unidades de dolor de los hospitales. En una encuesta que realizó la Sociedad Española del Dolor, se puso de manifiesto que casi el 90 por ciento de los pacientes oncológicos tratados con opiáceos para calmar su dolor recibían al mismo tiempo un antidepresivo.

En la misma encuesta, los médicos respondían que habían observado que los sujetos tratados con dicha combinación manifestaban una mayor respuesta analgésica y disfrutaban de una mejor calidad de vida. Mas, aunque esta práctica se halla muy extendida, se han efectuado muy pocos estudios clínicos controlados, por lo que no se conoce con exactitud qué dosis de antidepresivo u opiáceo es la adecuada para la combinación; se ignora también qué tipo de antidepresivo u opiáceo serían los más idóneos.

Influencia de los antidepresivos en los receptores opiáceos

Si mantenemos un tratamiento continuado (a lo largo de 14 días) con el antidepresivo nefazodona, que ejerce una acción analgésica, e investigamos luego, en diferentes áreas del sistema nervioso central, el número de células que expresan receptores opiáceos, vemos que aumenta. Este incremento se relaciona lo mismo con la actividad analgésica que con la actividad antidepresiva. Se observa en áreas importantes para la regulación del dolor o las emociones: la corteza frontal y la corteza cingulada, el núcleo dorsal del rafe o la sustancia gris periacueductal. El grupo de Echevarría y Casis, de la Universidad del País Vasco, ha puesto de manifiesto esta circunstancia con otros antidepresivos y en otras áreas del sistema nervioso, asimismo relacionadas. Este incremento en el número de células podría ser el responsable de la potenciación de la acción analgésica de los opiáceos que ejercen algunos antidepresivos y que son de tanta utilidad en pacientes con dolor crónico oncológico.



MODIFICADO DE: ORTEGA-ALVARO ET AL. EN *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2004

El grupo de Laura Bohn, de la Universidad de Durham, ha ahondado en el conocimiento de la analgesia inducida por antidepresivos y su combinación con analgésicos opiáceos. En ensayos con ratones transgénicos privados del transportador de noradrenalina, es decir, que no expresaran una de las proteínas responsables del mecanismo de acción de los antidepresivos, al administrarles morfina los animales manifestaban un mayor techo analgésico.

La explicación es la siguiente: cuando se priva a los ratones normales de la proteína en cuestión y se convierten en mutantes, el resultado neuroquímico es similar al que se obtendría bloqueando la proteína con un antidepresivo. El ensayo revela la base fisiológica de que los antidepresivos potencien la acción analgésica de los opiáceos.

Mecanismos de la acción analgésica

Se ha avanzado bastante en el conocimiento del mecanismo neuroquímico de la acción analgésica ejercida por los antidepresivos. A medida que se ha venido desentrañando la función de otros mecanismos endógenos en la regulación de la transmisión nociceptiva, se ha investigado su posible relación con la analgesia inducida por los antidepresivos. Estos estudios han puesto de manifiesto que los antidepresivos no limitan su acción a la noradrenalina y serotonina o sistema opioide, sino que amplían su campo de operación a otros sistemas reguladores del dolor: canales de potasio, sodio y calcio, receptores para la adenosina o los receptores NMDA y, más recientemente, la citoquina TNF-alfa.

Los receptores NMDA desempeñan un papel principal en la transmisión nociceptiva. Los fenómenos de sumación o sensibilización nociceptiva que se dan en procesos patológicos (dolor neuropático o fibromialgia) aparecen interconectados con este receptor. Los fármacos antagonistas de tales receptores reducen el dolor. Puesto que ciertos antidepresivos aminoran la liberación de ácido glutámico, uno de los ligandos específicos de estos receptores, se ha propuesto que los receptores NMDA se hallarían en el centro de la diana analgésica de algunos antidepresivos.

Lo mismo ocurre con los canales de sodio, calcio o potasio. Estos tres tipos de canales, decisivos en la transmisión nociceptiva, aparecen interrelacionados con el efecto analgésico de los antidepresivos y con otros analgésicos. En el caso particular de los primeros, se ha sugerido que algunos podrían bloquear los canales de sodio o regular la apertura de los de potasio y calcio, lo que conllevaría una modulación de la sensación nociceptiva.

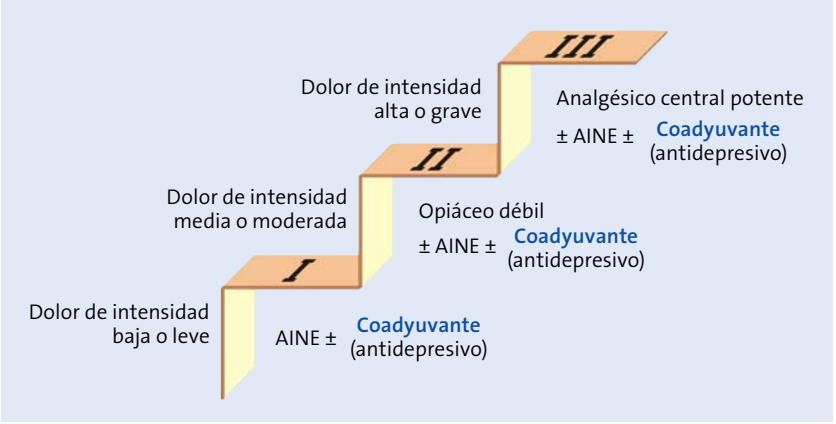
Jana Sawynok y su equipo, de la Universidad de Dalhousie en Halifax, han llevado a cabo varios experimentos que respaldan la tesis de la intervención del sistema adenosinérgico en la acción analgésica de los antidepresivos, en concreto, en la analgesia inducida por amitriptilina. Los investigadores canadienses han demostrado que la cafeína, una sustancia que bloquea los receptores de adenosina, inhibe la acción analgésica de la amitriptilina.

Robert Spengler y su equipo, de la Universidad de Búfalo, han abordado la influencia de la presencia del factor TNF-alfa en la acción analgésica de los antidepresivos. De acuerdo con los resultados provisionales presentados por Spengler, la amitriptilina ejercería un poderoso efecto inhibidor de la síntesis de esta proteína inflamatoria. Ello nos abre un nuevo campo de investigación en el ámbito de los antidepresivos y el dolor.

Vamos conociendo cada vez mejor los mecanismos que subyacen a la sensación de dolor, las manifestaciones emocionales que lo acompañan y lo definen. Su dominio habrá de llevarnos a la síntesis de nuevos fármacos que aborden el cortejo físico-emocional de los pacientes con dolor crónico. Mientras tanto, los antidepresivos serán los medicamentos con los que contaremos para mejorar la calidad de vida de esos pacientes en todas sus dimensiones.

***Juan Antonio Mico**, catedrático de farmacología, dirige el departamento de neurociencias de la facultad de medicina de la Universidad de Cádiz.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 14



MODIFICADO DE: ORTEGA-ALVARO ET AL. EN *PSYCHOPHARMACOLOGY*, 2004

ESCALERA DE TRATAMIENTO

La escalera analgésica, difundida por la Organización Mundial de la Salud, esquematiza el tratamiento del dolor crónico oncológico. Cada peldaño indica una intensidad de dolor creciente y, por tanto, demanda un analgésico distinto. Para el dolor de intensidad leve se recomienda el uso de un fármaco antitérmico-analgésico-antiinflamatorio (AINE), del tipo aspirina, paracetamol o ibuprofeno. Para el dolor de intensidad moderada, se puede continuar o no con estos fármacos, así como combinarlos con analgésicos opiáceos de baja potencia (codeína). En este segundo escalón se situarían el tramadol y otros analgésicos opiáceos débiles. El tercer escalón, reservado para el dolor intenso, reclama la administración de analgésicos opiáceos potentes: morfina u otros derivados opioides. En cualquier escalón se pueden utilizar fármacos analgésicos coadyuvantes, en particular antidepresivos.

Para saber más

Evidence-based data on pain reliev with antidepressans. D. Fishbain en *Annals of Medicine*, vol. 32, págs. 305-316, 2000.

Pain in depression-depression in pain. R. Wörz en Pain Clinical Updates. International Association for the Study of Pain (IASP), vol. XI, n.º 5, 2003.

La psique como calmante

El dolor mantiene una íntima relación con las funciones cerebrales que gobiernan la conducta, las expectativas, la atención y el aprendizaje

HOWARD L. FIELDS

Hace ya tiempo, un paciente entrado en años con un gran y doloroso forúnculo en el cuello acudió al servicio de urgencias del Hospital de Chicago. Al explicarle que era necesario abrir y vaciar el absceso, palideció y preguntó si le iba a doler mucho. Le aseguré que si en algún momento no fuese capaz de soportar la intervención no tenía más que decírmelo y pararía de inmediato. Abrí el forúnculo con un bisturí muy fino sin escuchar queja alguna. Al terminar, el hombre quiso saber cuándo iba a empezar con la cura: ¡no podía creerse que ya había acabado! No había notado nada.

A menudo se piensa que el dolor procede de un daño físico o de una enfermedad, pero lo cierto es que los factores psicológicos desempeñan una función determinante. En el caso descrito, la afirmación de que la operación no agravaría el padecimiento del paciente, ya que en su mano estaba detenerla si así fuese, tuvo un efecto analgésico. Por añadidura, su miedo al dolor se redujo, lo que le hizo confiar en que no iba a sufrir más en el futuro.

No cabe extrañarse del fuerte influjo de la actitud mental en la percepción del dolor: si bien este último avisa de un daño, su utilidad estriba en que condiciona el comportamiento humano para favorecer la supervivencia. Por tanto, dicha sensación debe estar íntimamente vinculada a funciones cerebrales que gobiernen la conducta, la toma de decisiones, las expectativas, la atención y el aprendizaje. Ello explica que a causa de una dolorosa ampolla en el pie dejemos de andar o nos protejamos la zona afectada; también que en un futuro optemos por un calzado más cómodo o usemos calcetines más gruesos.

SEGÚN COMO SE MIRE
Las expectativas, el estado de ánimo y la actitud ante el dolor influyen en la manera de percibirlo.

GETTY IMAGES

La interacción entre el mensaje de dolor y los centros cerebrales implicados en la motivación y en la facultad de aprender esclarece el poderoso efecto del estado anímico de una persona en la intensidad del dolor que le produce un daño físico. Un ejemplo es el efecto placebo: la administración de una píldora que supuestamente alivia el dolor reduce la angustia aun cuando no tenga efecto farmacológico alguno. A la inversa, si se nos cuenta que una inyección va a doler, resulta probable que, de forma inconsciente, sintamos más el pinchazo. El estado anímico también interactúa con el dolor: los individuos depresivos tienden a experimentar más esa sensación como resultado de su trastorno psicológico. En realidad, el empeoramiento de un acceso de dolor persistente, como la migraña, suele ser la primera señal de depresión, o al menos, el primer síntoma que comenta una persona con depresión a su médico.

Los investigadores analizan los misteriosos caminos que atraviesan ciertos factores emocionales y cognitivos para que se altere la intensidad del dolor e influya en las decisiones cotidianas. Se trata de la expectativa, el estrés y el ánimo. Algunos de esos componentes psicológicos pueden convertir la molesta sensación en crónica. Conocer hasta dónde penetra el padecimiento en nuestra mente puede contribuir a mejorar los tratamientos de control del dolor y abreviar la recuperación de lesiones dolorosas.

La mente domina la materia

Según la concepción clásica, un estímulo que afecta al cuerpo activa las neuronas sensibles al do-

EN SÍNTESIS

Analgésico natural

1 A menudo se piensa que el dolor procede de un daño físico o de una enfermedad, pero los factores psicológicos desempeñan una función determinante.

2 Las expectativas de premio o castigo, el miedo, el estrés y el humor alteran la intensidad del dolor e influyen en las decisiones.

3 Los hallazgos en la psicología del dolor permiten idear procedimientos para un mejor control del sufrimiento y una recuperación más rápida de las lesiones dolorosas.

lor en la periferia corporal. Esas células nerviosas transmiten la información en forma de señales eléctricas, las cuales activan a su vez las regiones del cerebro que gobiernan la sensación de dolor. Con todo, los médicos advierten desde hace décadas que el estado mental también influye en dicha percepción.

Henry K. Beecher, anestesiólogo de la Universidad Harvard, señalaba en 1956 que los soldados heridos en campaña se quejaban menos que los civiles con lesiones similares. Beecher sostenía que las heridas adquirían un significado diferente según el contexto: en el escenario bélico, las heridas poseen connotaciones honorables, enaltecimiento que puede suavizar la sensación dolorosa, efecto que no se produce en la vida cotidiana. Hace tiempo que los médicos conocen el poder analgésico del estrés traumático y de las píldoras inocuas ingeridas como calmantes.

¿De qué manera influyen las características cognitivas y emocionales en la sensación de dolor? En las últimas décadas se ha descubierto un circuito en el cerebro y la médula espinal que actúa como una suerte de «control de volumen» para el dolor, ajustando la intensidad con que una persona lo percibe en función de las circunstancias. En los primeros años setenta, unos científicos de la Universidad de California en Los Ángeles descubrieron que la excitación de una pequeña zona en el mesencéfalo de una rata le aliviaba el dolor. Al aplicar una corriente eléctrica a minúsculos electrodos implantados en dicha región cerebral, el roedor ya no respondía a los intensos y dañinos estímulos que de otro modo le harían chillar y huir. Años más tarde se comprobó en pacientes con graves dolores crónicos que el estímulo de la misma zona del mesencéfalo, a saber, la sustancia gris periacueductal, producía en dichos sujetos un alivio notable, aunque transitorio.

A partir de entonces se han podido cartografiar otras secciones del mencionado circuito de control. Este se extiende desde la corteza cerebral en los lóbulos frontales, atraviesa las estructuras del cerebro subyacentes, incluida la sustancia gris periacueductal, hasta la médula espinal. Allí, las fibras nerviosas sensibles al dolor se conectan con las neuronas que transmiten señales dolorosas procedentes del resto del cuerpo. Las células nerviosas comprendidas en ese recorrido sintetizan los péptidos (endorfinas) que poseen idénticas propiedades farmacológicas que la poderosa morfina opioide. Las endorfinas (naturales supresoras del dolor en el organismo) y los opioides (el opio y la heroína, entre ellos) activan los mismos receptores (los receptores opioides mu) a lo largo de ese trayecto modulador para producir su efecto analgésico.

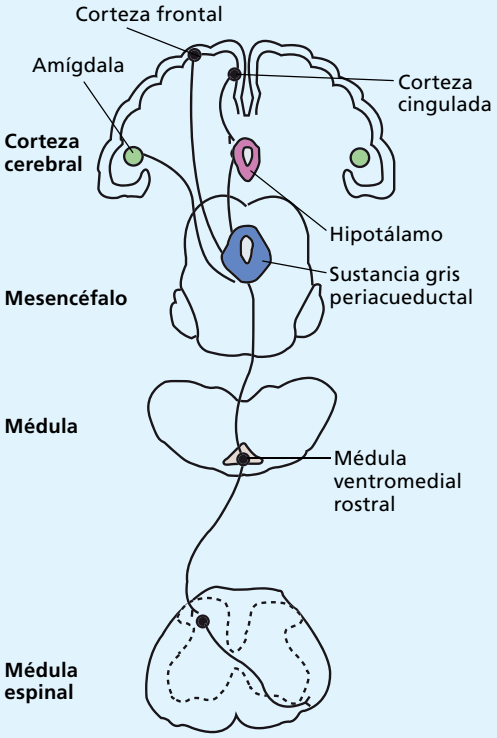
Grandes expectativas

Al parecer, las influencias cognitivas sobre el dolor actúan en todo el circuito modulador; por él discurren una diversidad de efectos ya previstos, tales como el alivio que sigue a la administración de una dosis de placebo. En 2004, Tor D. Pager, hoy en la Universidad Columbia, y sus colaboradores encontraron que la ingestión de un placebo elevaba la actividad de ese circuito de control. Las endorfinas parecen desempeñar una importante función en la transmisión de la señal supresora del dolor. Junto con mis colaboradores descubrimos que el bloqueo de los receptores opioides mu con el fármaco naxolona suprimía el efecto placebo en los pacientes aquejados de dolor a causa de una operación reciente.

El mismo circuito se halla implicado en otro tipo de expectativas y su poder analgésico queda acentuado. En 2006 mostramos a unos voluntarios unas claves de color en una pantalla de orde-

Control mental

Del cerebro a la médula espinal desciende un circuito que actúa como control de volumen para el dolor, ajustando su percepción en función de las circunstancias. En su recorrido existen dos clases de neuronas: células inhibidoras de la transmisión del dolor, que son activadas por las endorfinas y la morfina, y células potenciadoras, que facilitan las señales de dolor y responden a estímulos nocivos y determinados factores psicológicos.



«PAIN MODULATION: EXPECTATION, OPIOID ANALGESIA AND VIRTUAL PAIN», POR HOWARD L. FIELDS EN *PROGRESS IN BRAIN RESEARCH*, VOL. 122, 2000. PREPARADO POR E. A. MAYER Y E. B. SAPER. CON AUTORIZACIÓN DE ELSEVIER

nador. Inmediatamente después, les aplicábamos en la mano un estímulo doloroso mediante una sonda metálica. Las palabras «baja temperatura» sobre un fondo azul iban seguidas por un calor poco molesto; a las palabras «alta temperatura» sobre fondo rojo les seguía un calor más intenso. A continuación, mientras los probandos yacían en un escáner de resonancia magnética, se les mostraron de forma aleatoria enunciados «rojo-alta» y «azul-baja» justo antes de aplicar estímulos dolorosos suaves e intensos, respectivamente.

Comprobamos que el enunciado «azul-baja temperatura», el cual antes había precedido una molestia más suave, reducía el dolor ante el estímulo intenso. Por el contrario, la combinación «rojo-alta temperatura», que al inicio se había asociado al dolor más intenso, amplificaba la molestia producida por el estímulo suave. Cuando la señal «rojo-alta» precedía al estímulo intenso, el dolor se acentuaba. Las zonas del cerebro en el tálamo y la corteza cerebral que forman parte del sistema de transmisión del dolor solo se activaban por completo cuando los estímulos de intensidad y dolor fuerte coincidían. En consecuencia, el dolor que experimentamos es una síntesis de lo que ocurre en nuestro organismo y lo que esperamos que suceda. Esto último depende de lo que nos hayan dicho con anterioridad o de nuestras experiencias previas.

A continuación aislamos las regiones cerebrales implicadas en las expectativas. Para ello sustrajimos la actividad en las áreas que se activaban cuando el estímulo era intenso y el sujeto esperaba sufrir más dolor de aquellas que reaccionaban cuando los probandos esperaban sentir menos dolor aunque el estímulo doloroso periférico era el mismo. La conclusión: existía una activación en las zonas corticales y del tallo cerebral, de las que hoy sabemos involucradas en el control del dolor.

Además de las propias predicciones sobre el dolor, la esperanza de una recompensa (comida o drogas, por ejemplo) ejerce gran influencia en la intensidad del padecimiento. En un clásico experimento de 1984, los farmacólogos J. Dum y Albert Herz, del Instituto Psiquiátrico Max Planck en Múnich, alimentaban a diario ratas que se encontraban sobre una placa de metal a temperatura ambiente. Unas cuantas recibían alimentos comunes; otras disfrutaban de galletas recubiertas de chocolate. Al cabo de un par de semanas se colocó a los animales en una placa que se iba calentando de forma progresiva hasta que producía una sensación dolorosa. Las ratas que se habían alimentado con la comida vulgar respondieron al dolor en cuatro segundos; las que esperaban comer delicias de chocolate soportaron el doble de tiempo el calor. No obstante, cuando se administró a estas últimas un fármaco que inhibe el efecto analgésico de las endorfinas ya no esperaron el doble de tiempo para recibir las galletas de cacao. Las expectativas de una suculenta recompensa habían servido de analgésico, pues aumentaban la tolerancia de los múridos al dolor.

La comida, el sexo y otros incentivos naturales, e incluso la mera anticipación de dichos placeres, activan los circuitos cerebrales de recompensa en roedores y humanos, lo que puede aliviar de la sensación de dolor. Los efectos de los fármacos opioides sugieren, además, que la recompensa y el alivio comparten parcialmente una base neuronal. Después de todo, las drogas más potentes de ese género, como la morfina y el oxycodone (el OxyContin es un analgésico que se receta en exceso), aplacan graves dolores, aunque también pueden desencadenar una fuerte adicción.

Elecciones dolorosas

El dolor y la recompensa interaccionan en los receptores opioides mu. A los ratones transgénicos que carecen de un receptor mu activo, la morfina no les produce ni alivio del dolor ni una sensación de recompensa. Por otro lado, los roedores que han tomado naxolona (bloquea los receptores opioides) ya no experimentan supresión del dolor

ISTOCKPHOTO / KRISS RUSSELL

SEGÚN EL CONTEXTO
Las heridas de combate pueden doler menos que las infligidas en otros contextos debido al enaltecimiento psicológico de las acciones bélicas.

El dolor que experimentamos es una síntesis de lo que ocurre en nuestro organismo y nuestras expectativas según vivencias o aprendizajes anteriores

ISTOCKPHOTO / LISE GAGNE (*mujer*); ISTOCKPHOTO / ELKE DENNIS (*tarta*)

PREMIOS QUE ALIVIAN
La anticipación de comer un postre delicioso puede desempeñar un efecto analgésico.

La comida, el sexo y otros incentivos naturales, e incluso la mera anticipación de dichos placeres, activan los circuitos cerebrales de recompensa, lo que **puede aliviar la sensación de dolor**

mientras esperan una recompensa de chocolate. Cuando una persona anticipa que va a disfrutar de una exquisita comida, su cuerpo libera endorfina, la cual activa los receptores mu a lo largo del trayecto descendente (eferente) de control del dolor y gobierna esas señales a medida que entran en el sistema nervioso central.

También el núcleo accumbens desempeña una función crítica en la señalización de una recompensa así como en el control del dolor. Cuando se desactiva dicha región cerebral, que aloja receptores mu, los animales no obtienen placer con drogas ni recompensas naturales (comida y sexo, por ejemplo). No solo eso: la inyección de sustancias gratificantes en esa zona puede anular las respuestas al dolor.

La capacidad de suprimir el dolor que conlleva un premio inminente puede influir en la toma de decisiones en situaciones en las que surja un conflicto entre buscar una recompensa y escapar del dolor. Un atleta tal vez dude entre abandonar ante una molestia física y soportarla con la esperanza de ganar una competición. El que sufre una dolorosa ampolla en el pie quizá tenga que escoger entre quedarse en reposo o salir para cenar e ir al cine. Estas decisiones dependen de un análisis de coste-beneficio en el interior del cerebro. ¿Cuánto le duele la herida, y cuánto espera disfrutar con la victoria, la película o la cena? Las expectativas influyen en las decisiones, en parte a través del circuito de control del dolor. Veamos cómo.

La expectativa de un atleta muy motivado o de alguien a quien le apetece un manjar delicioso o una magnífica película provocará la liberación de endorfinas y la estimulación de receptores mu; ello no solo reforzará el goce previsto en esos eventos; también suprimirá el dolor. Se trata de un efecto combinado que inclina a tolerar el malestar con miras a alcanzar un objetivo o un premio. Se sentirá menos dolor mientras se avanza hacia la meta deseada.

De modo similar, las ratas que esperan que se las premie con chocolate deciden en su subconsciente aguantar la molestia de la placa caliente, ya sea porque esperan un sabroso bocado, ya porque la expectativa en sí reduce el dolor. Tal resolución de los conflictos dolor-recompensa podría resultar esencial para la supervivencia. De hecho, los animales suelen resistir el dolor cuando luchan por la comida o por un apareamiento deseado.

La disminución de la sensación dolorosa por la anticipación de un premio tiene la misma raíz que el efecto placebo. La ingestión de un remedio que se cree efectivo comporta una señal de que va a aliviarse el sufrimiento, profecía que seguramente se cumplirá. En cambio, la predicción de dolor presenta un efecto inverso: amplifica la

actividad en el trayecto de transmisión del dolor, de tal manera que incita a que se perciba con mayor intensidad.

La esperanza de una pronta curación de las lesiones dolorosas también puede acelerar la recuperación. El epidemiólogo David Cassidy, de la Universidad de Toronto, y sus colaboradores llevaron a cabo en 2009 un estudio entre 2335 personas con daño en los tejidos blandos del cuello por un latigazo cervical, lesión frecuente en los accidentes de tráfico. Aquellos probandos que esperaban alcanzar una mejoría que les permitiera reanudar su trabajo rutinario se recuperaron en un 42 por ciento antes que quienes se mostraban más pesimistas. Otros análisis anteriores también han revelado que las expectativas de recuperación suelen asociarse con la vuelta al trabajo entre los pacientes que sufren menos dolores de espalda. Ello sugiere que la perspectiva personal de futuro influye en la repercusión vital del dolor.

Al borde del peligro

Además de las expectativas de recuperación o recompensa, la sensación de peligro puede imponerse al dolor. Fred J. Helmstetter, de la Universidad de Wisconsin-Milwaukee, y Michael S. Fanselow, de la Universidad de California en Los Ángeles, han demostrado que las ratas no responden a estímulos dolorosos en presencia de un depredador o dentro de un entorno que les provoque terror, quizá por recuerdo de daños anteriores. La naxolona bloquea este efecto analgésico del miedo en las ratas, lo que indica que la presencia de un peligro inminente suprime la experiencia del dolor por medio de la liberación de un opioide endógeno.

A menudo, las personas que sufren o acaban de sufrir un fuerte trauma (un accidente de tráfico, una herida de guerra o en competición atlética) no sienten dolor alguno. Las situaciones en las que se producen lesiones graves en los tejidos pueden provenir de eventos inesperados que desencadenen terror o estrés agudo en humanos y animales. Es probable que la supresión del dolor resultante motive a la persona o al animal a ponerse a salvo antes de que lo invada la angustia.

Aunque un estrés agudo anule el dolor, este último suele intensificarse si el estrés persiste y se convierte en crónico. El estado de ánimo negativo también puede agravar el padecimiento. Las personas con depresión podrían resultar más vulnerables o menos tolerantes al dolor. Un estudio desarrollado en 2007 con 131.500 probandos canadienses mostró que el 11,3 por ciento de los pacientes con dolores crónicos presentaban grandes trastornos depresivos, porcentaje que se reducía a un 5,3 entre aquellos individuos que no sufrían dolores crónicos. Aunque sentir molestias dolorosas puede deprimir, también se cree que la depresión en sí afecta a la percepción del dolor. Los cambios neuroquímicos asociados al trastorno depresivo (empobrecimiento de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina) pueden reducir la inhibición normal o favorecer la transmisión del dolor por la vía eferente.

La interpretación catastrofista, pensar que el dolor es insoportable y probablemente va a empeorar, tiende a aumentar la percepción del dolor. Los pacientes con alta puntuación en un cuestionario que mide la actitud catastrofista suelen sentir dolores más fuertes tras una intervención quirúrgica y demuestran más sensibilidad al dolor

GETTY IMAGES

PRONTA RECUPERACIÓN
Las víctimas de tráfico que anhelan volver a trabajar se recuperan de sus lesiones antes que los sujetos que no son tan optimistas.

GETTY IMAGES

OBJETIVO CUMPLIDO
El boxeador ansioso de ganar «decide» (de forma subconsciente) que soportará el dolor. La anticipación de que puede salir victorioso le alivia del sufrimiento.

El catastrofismo intensifica la percepción del dolor. Las personas poco esperanzadas sufren más en el posoperatorio

inducido con fines experimentales que los que obtienen una puntuación menor. El catastrofismo puede agravar el padecimiento al provocar que la persona se concentre en él y le añada un suplemento emocional. En 2004, el reumatólogo Daniel J. Clauw, de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, y sus colaboradores sondearon la propensión al catastrofismo en 29 pacientes de fibromialgia; a continuación midieron su respuesta cerebral a una brusca presión en la uña del pulgar. De ese modo vincularon la tendencia catastrofista a una mayor actividad en las zonas del cerebro relacionadas con la anticipación del dolor, la atención a este y los aspectos emocionales de su percepción.

La angustia psicológica de diversa índole aumenta el riesgo de contraer un síndrome de dolor. Según publicaron en 2007 William Maixner, de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, y sus colaboradores, buscaron entre un total de 244 mujeres, quienes en un principio no sufrían dolor, aquellas que habían contraído al cabo de tres años un trastorno de la articulación temporomandibular (caracterizado por un dolor persistente en el maxilar). Su objetivo era determinar qué tipo de personalidad podía predecir el desarrollo de esa dolencia. Relacionaron la depresión y la sensación de estrés con una probabilidad dos o tres veces mayor de padecer el trastorno. En trabajos anteriores, científicos de la Universidad de Washington vincularon la somatización (tendencia a manifestar más síntomas de los que cabe esperar de un daño físico) con un incremento de más del doble de la incidencia del trastorno y una mejora menor al cabo de cinco años.

Adiós al sufrimiento

Ahondar en la psicología del dolor podría revelar nuevas maneras de ayudar a las personas en la superación de sufrimientos, menores o apreciables, causados por lesiones, tratamientos médicos o enfermedades. El mayor conocimiento de los circuitos cerebrales que median la interacción de la recompensa y el alivio del dolor empieza a proporcionar indicios de estrategias que disocien el potencial adictivo de los fármacos de su capacidad calmante. Tales hallazgos podrían conducir a analgésicos eficaces que provocasen menos adicción que los opiáceos.

Por añadidura, para que amigos, pacientes o seres queridos soporten mejor el dolor, es importante comprender los poderosos efectos analgésicos del buen talante, de las expectativas y de otros factores psicológicos. Hablar al doliente de personas que han obtenido buen resultado podrá aliviar sus trastornos y molestias, mientras que relatar otros casos que, con síntomas similares, han desarrollado enfermedades graves probablemente aumentará su sufrimiento.

Los médicos deberían vigilar factores anímicos (depresión, estrés crónico, entre otros) que pue-

DREAMSTIME / PHILHILL PHOTOGRAPHY

MÁS VULNERABLES
Las personas depresivas resultan más vulnerables ante el dolor; también corren mayor riesgo de desarrollar un síndrome de dolor crónico.

El efecto de la empatía

La empatía, capacidad de percibir e incluso compartir la experiencia de otro individuo, desempeña un papel notable en la sensación de dolor. En 2006, Jeffrey S. Mogil, de la Universidad McGill, y su equipo hallaron que los ratones respondían a la sensación dolorosa con más presteza cuando advertían que a congéneres y compañeros de jaula también les dolía alguna parte del cuerpo. El propio Mogil, junto con Catherine Bushnell y Marco L. Logia, de la Universidad McGill, demostró en 2008 el mismo efecto en humanos. Para ello sometieron a una serie de probandos a un estímulo térmico doloroso antes y después de mostrarles un vídeo ideado para despertar en ellos empatía o desagrado hacia un actor, sentimiento que dependía de las preferencias personales. Cuando los participantes sentían el calor en una segunda ocasión, observaban al mismo actor bien bajo estímulos dolorosos o bien indoloros. Los espectadores que sentían empatía hacia el actor valoraban el dolor como más intenso y desagradable que aquellos que se mostraban indiferentes (tanto si se daban o no cuenta de que el personaje sufría). De hecho, cuanto más se identificaba una persona con el intérprete, mayor era la sensación dolorosa, fenómeno que confirma la idea de que la propia empatía altera la percepción del dolor.

Por otro lado, parece que la activación de las zonas cerebrales asociadas con la aflicción emocional provocada por el vídeo de alta empatía intensificaba la estimulación de las vías neuronales que gobiernan el dolor, ya que el dolor físico y la aflicción activaban zonas del cerebro semejantes. Otra conjetura sugiere que el efecto empático podría ser mayor en las relaciones más consolidadas. Eso explicaría por qué el cónyuge de una paciente con dolor crónico a menudo manifiesta sentir dolor.

—Ingrid Wickelgren

JUPITERIMAGES

den fomentar el dolor. Asimismo, tendrían que preguntar al paciente con delicadeza, o evaluar de otra manera, cuáles son sus expectativas en cuanto a las molestias. Si el individuo se muestra excesivamente pesimista, el médico puede tranquilizarlo con informaciones más concretas (como en el caso del hombre que operé del absceso). En último término, la comprensión de los efectos que tiene la disposición mental sobre el dolor promete revolucionar nuestro enfoque de los tratamientos analgésicos.

Howard L. Fields *es neurólogo y neurocientífico en la Clínica y Centro de Investigación Ernest Gallo de la Universidad de California en San Francisco.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 56

Para saber más

Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: A functional magnetic resonance imaging study. John R. Keltner et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 26, n.º 16, págs. 4437-4443, abril de 2006.

Idiopathic pain disorders: Pathways of vulnerability. Luda Diatchenko et al. en *Pain*, vol. 123, n.º 3, págs. 226-230, agosto de 2006.

A motivation-decision model of pain: The role of opioids. Howard L. Fields en *Proceedings of the 11th World Congress on Pain*. Preparado por Herta Flor, Eija Kalso y Jonathan O. Dostrovsky. IASP Press, 2006.

Depression and pain. CME Institute of Physicians Postgraduate Press, Inc. Teleconferencia con John H. Greist, John F. Greden, James W. Jefferson y Madhukar H. Trivedi en *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 69, n.º 12, págs. 1970-1978, diciembre de 2008.

Does expecting mean achieving? The association between expecting to return to work and recovery in whiplash associated disorders: A population-based prospective cohort study. Dejan Ozegovic, Linda J. Carroll y J. David Cassidy en *European Spine Journal*, vol. 18, n.º 6, págs. 893-899, junio de 2009.

Acupuntura

La acupuntura es sana y alivia los dolores, afirman los partidarios de este método del Lejano Oriente. Mientras aumenta el número de pacientes que acude a este procedimiento alternativo, la medicina académica cuestiona su eficacia

SUSANNE KEMMER

EN SÍNTESIS

¿Dolor que cura?

1 No se ha podido demostrar la capacidad sanadora de la acupuntura; no obstante, se le atribuye un efecto regulador del dolor.

2 Las agujas desencadenan la liberación de mensajeros que regulan la médula espinal y el cerebro, entre estos, opiáceos endógenos y serotonina, lo que facilita un efecto analgésico.

3 Las tesis de la medicina tradicional china sostienen que una persona solo alcanza la salud cuando «el cuerpo se equilibra con el alma». La acupuntura favorecería ese equilibrio.

«No sabría describir la sensación que deja el pinchazo en el cuerpo. Es como un dolor que zumba, aprieta y al mismo tiempo produce cosquilleo.» Estamos lejos de predecir con certeza que esta paciente, sometida a sesiones de acupuntura, se liberará de sus dolores crónicos de cabeza. De momento, se ha distanciado la incidencia de los ataques.

La acupuntura constituye un método chino de curación. Los primeros documentos escritos se remontan a la dinastía Han (206 a.C-220 d.C.). Se supone que el conocimiento de las artes y hierbas medicinales del Lejano Oriente llegó a Europa en los siglos XIII y XIV, traído por los misioneros y los viajes de Marco Polo.

Hubo de transcurrir mucho tiempo, sin embargo, para que se produjera la revolución internacional de la acupuntura. En 1972, cuando el presidente Richard Nixon visitó la República Popular China con su séquito de periodistas, estos se hicieron lenguas de los resultados espectaculares de este método en anestesia y analgesia. Aplicado a las operaciones de cesárea, no se recurría a ningún tipo de anestésicos; bastaba con las agujas.

Treinta años más tarde, la medicina china tradicional (MCT) se ha difundido por Occidente, si bien no ha podido desprenderse de cierto nimbo esotérico. Pero la investigación se va abriendo paso y se multiplican los trabajos sobre sus efectos polivalentes. El equipo de Winfried Meissner, de la Universidad de Jena, puso de manifiesto en 2004 las reacciones fisiológicas del organismo al estímulo de la acupuntura.

Efecto mensurable

Los investigadores provocaron determinados estímulos dolorosos a probandos anestesiados y los controlaron simultáneamente con la aplicación de agujas analgésicas. Durante la prueba registraron la reacción de cada sujeto a través de corrientes cerebrales (potenciales evocados); se trata de un patrón característico de ondas electroencefalográficas desencadenadas por el estímulo. Pese a que los voluntarios anestesiados no percibieron el pinchazo de forma consciente, los potenciales evocados se aplanaron con la acupuntura. Meissner y su grupo concluyeron que la acupuntura era algo más que un placebo: mitigaba en verdad los dolores.

Abundaron en esa idea Konrad Streitberger y su grupo, de la clínica de anestesia de la Universidad de Heidelberg. En 1998 efectuaron pruebas con agujas de placebo en sujetos despiertos. En vez de introducir la aguja en la profundidad de la piel, la ficción terminó tras el pinchazo. El probando, pese a sentir la punción, no sabía que la aguja se había quedado en la superficie de la piel. Al final de los ensayos, se comprobó que los voluntarios sometidos a una acupuntura real consideraban mucho más satisfactorio el tratamiento que los que experimentaron el placebo.

Las explicaciones de lo que sucede con estas finísimas agujas de acero en el interior del cuerpo humano divergen según las ofrezca un médico occidental, de corte académico, o un partidario de las reglas de la medicina china. Sin embargo, la aguja desencadena la liberación de mensajeros que regulan la médula espinal y el cerebro: opiáceos endógenos y serotonina, que actúan como

ISTOCK / YURI

analgésicos endógenos. En la médula espinal se liberan cefalina y dinorfina, péptidos opiáceos que bloquean la excitación de las células nerviosas que conectan con el cerebro. Mientras la aguja se encuentre en la piel, este estímulo compite con las molestias del paciente.

Desde los trabajos clásicos de Yi-Sheng Han, de la Universidad Médica de Pekín, se conocen los distintos aspectos de la reacción hormonal al tratamiento con la acupuntura. En los años ochenta, este bioquímico demostró la liberación de endorfinas analgésicas (opiáceos endógenos) tras la colocación de las agujas. Han aplicó una acupuntura electrónica a ratas, cuya sangre transfundió a múridos de control. Los animales de ambos grupos se mostraron menos sensibles al dolor después del tratamiento: con la sangre también se habían transferido analgésicos endógenos.

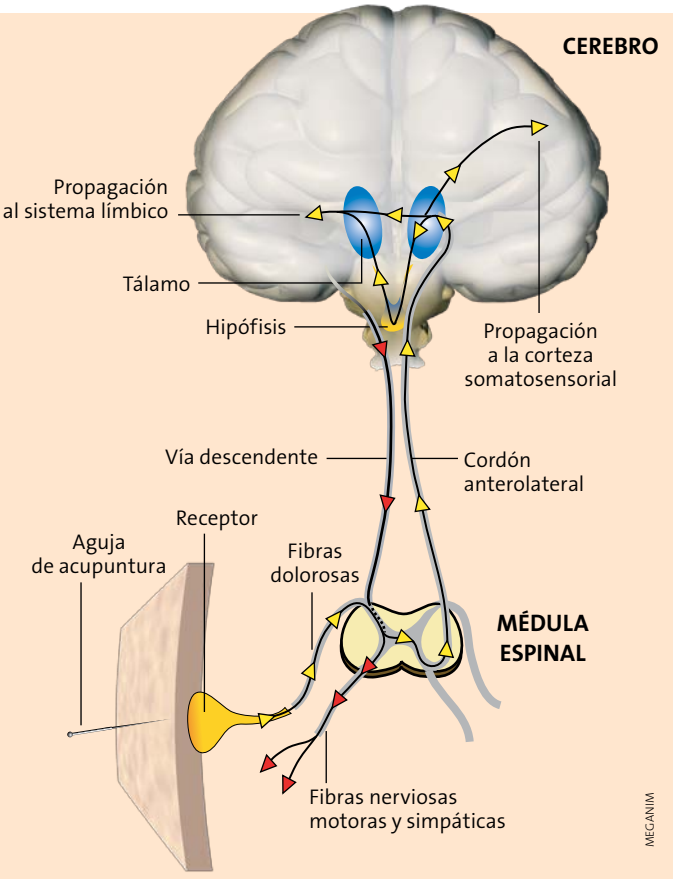
Se ha venido descubriendo que el cuerpo no solo responde liberando endorfinas y hormonas a los pinchazos. En 2000 y 2002, investigadores de la Academia china de MCT de Pekín y de la facultad de medicina de Harvard publicaron sus resultados acerca de la respuesta cerebral a la acupuntura. Mediante técnicas de formación de imágenes sacaron a la luz la modificación de la actividad de las estructuras límbicas que participan en el reconocimiento del dolor. Tras la inserción de las agujas en

Alfileres contra el dolor

Entre los numerosos efectos de la acupuntura, el más fácil de explicar es el analgésico. Según la medicina académica, al pinchar con la aguja de acupuntura se produce la transmisión de los impulsos: los nociceptores y los mecanorreceptores de la piel informan sobre la naturaleza y la intensidad del dolor a través de vías que ascienden hasta la médula espinal. La señal pasa luego por varias estaciones de relevo (por ejemplo, en el mesencéfalo) y llega finalmente, a través del tronco cerebral y del diencéfalo, al tálamo (porción del sistema límbico) y a la corteza somatosensorial, donde el dolor se hace consciente. El sistema límbico aporta al impulso su componente emocional necesario: el dolor resulta torturante. Además, el cerebro reacciona ante el estímulo de la acupuntura igual que ante cualquier otra irritación inducida por el estrés. El cuerpo libera una mayor cantidad de la hormona ACTH que, a su vez, estimula la producción de cortisol y de otras sustancias analgésicas por la corteza suprarrenal.

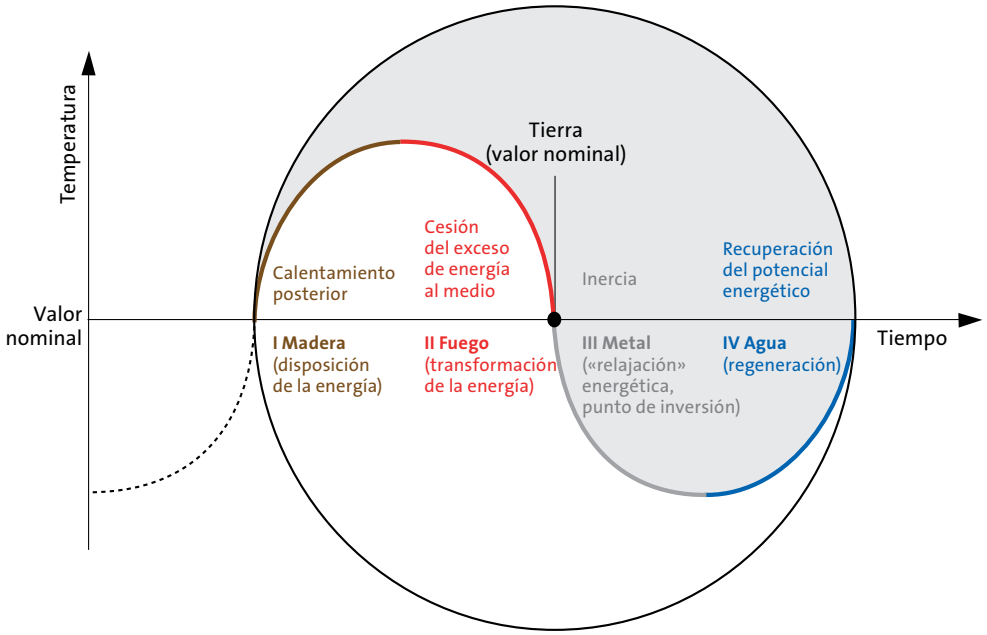
El estímulo de la acupuntura actúa sobre tres planos, al menos: la primera analgesia sucede en la médula espinal, cuando el terapeuta inserta el alfiler; las vías nerviosas, excitadas por la aguja, acaban en el mismo segmento de la médula espinal que las conductoras del dolor que se desea combatir. El estímulo de la acupuntura determina, en estos casos, una liberación de encefalina y dinorfina que inhibe la excitabilidad eléctrica de las neuronas propagadoras. De esta manera se explica también el efecto analgésico inmediato de la acupuntura: mientras la aguja permanezca en la piel, esta excitación sirve de maniobra de distracción del dolor verdadero.

Marcus Bäcker, del instituto de medicina natural integral de la Universidad de Duisburg-Essen, propone un segundo mecanismo, más duradero, de acción sobre la médula: las sinapsis inhibidoras del asta posterior reducen durante mucho tiempo la intensidad



con la que transmiten las fibras nerviosas propagadoras, por lo que el dolor deja de llegar al encéfalo y, en consecuencia, deja de percibirse de forma consciente.

Un tercer mecanismo que también se sigue de una supresión a largo plazo se basa en una suerte de contrairritación cerebral: aunque la aguja se haya retirado mucho antes, persiste la actividad de ciertas zonas del diencéfalo. Las hormonas del hipotálamo y de la hipófisis y la endorfina beta llegan, a través de vías nerviosas descendentes, hasta la médula espinal y determinan un efecto analgésico de larga duración.



ETAPAS ENERGÉTICAS

según la medicina china tradicional, la energía vital de una persona oscila constantemente alrededor de un valor nominal. Este mecanismo se asemeja a un modelo en el que la temperatura de un recipiente de agua se mantuviera a 37 ºC mediante un termostato. Las oscilaciones —debidas a la inercia del sistema— describen una curva sinusoidal que se puede dividir en cuatro secciones (I a IV). Estas fases de transformación indican en qué etapa energética se encuentra la persona: madera, fuego, metal y agua. El valor nominal se conoce como tierra. Con un círculo se rodea el signo del *yin* y el *yang*, el símbolo chino para la armonía y el equilibrio.

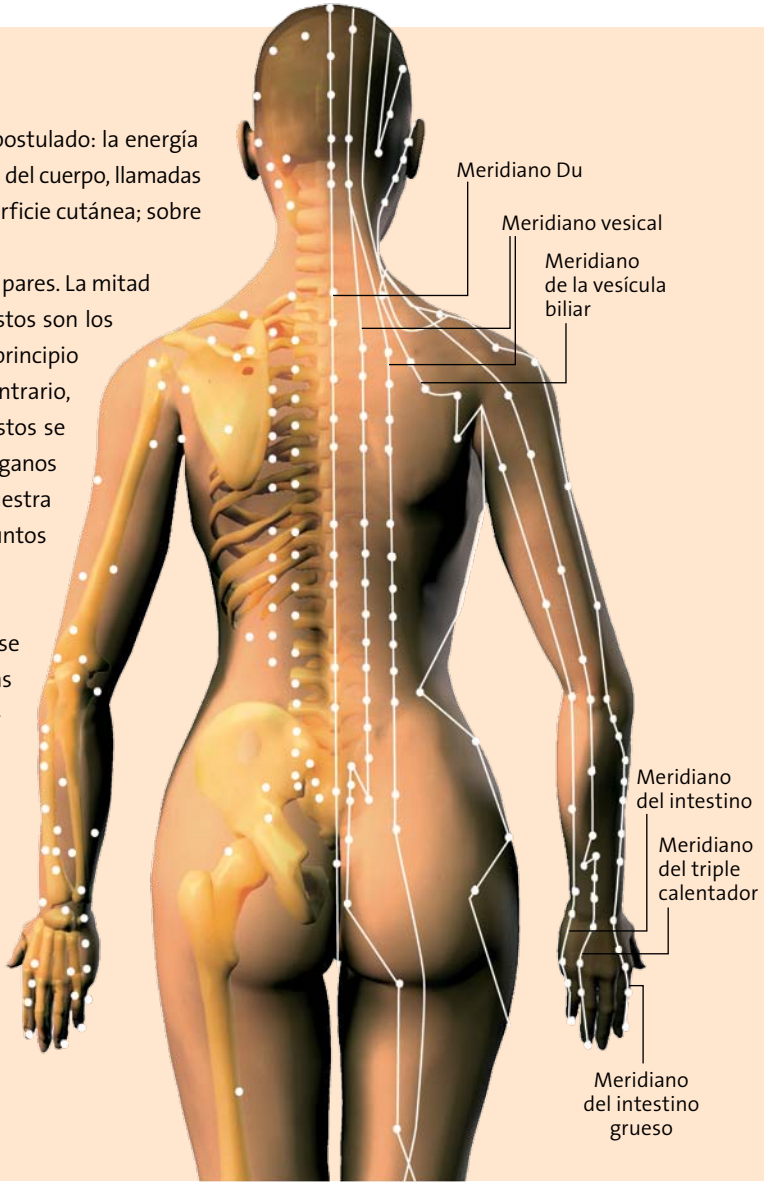
Flujo de energía vital

La doctrina china de la acupuntura parte del siguiente postulado: la energía vital de una persona —el *qi*— fluye por determinadas vías del cuerpo, llamadas meridianos. El *qi* entra por más de 350 puntos de la superficie cutánea; sobre ellos actuará el terapeuta.

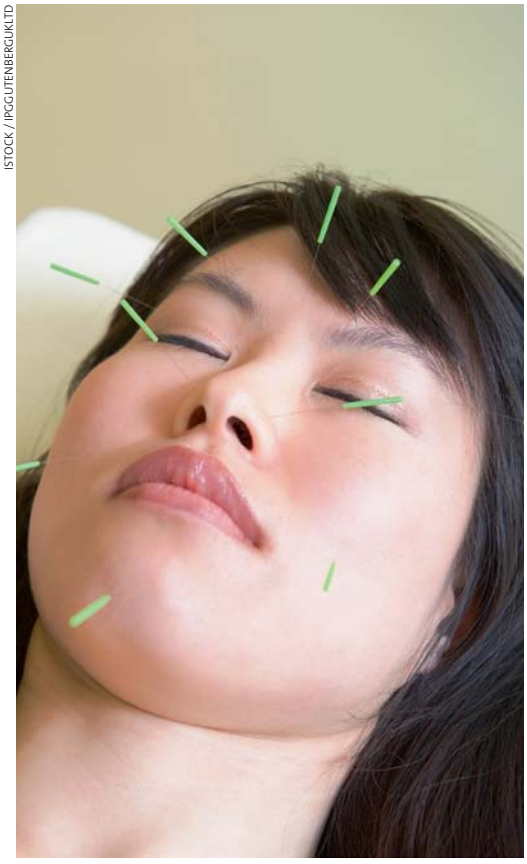
En conjunto, hay 12 meridianos principales, todos ellos pares. La mitad se dirige de arriba abajo, es decir, del cielo a la tierra; estos son los meridianos *yang*. Son los meridianos que encarnan el principio masculino. Los meridianos *yin* se dirigen en sentido contrario, de abajo arriba; representan el principio femenino. A estos se unen otros dos meridianos especiales, que ponen a los órganos *yin* y *yang* en comunicación. La figura de la derecha muestra una parte de los meridianos *yang* y una parte de los puntos de acupuntura.

Tales puntos constituyen fositas subcutáneas donde se concentran, sin apenas protección, los receptores de las neuronas sensibles a la presión. Las agujas estimulan sobre todo esas células sensoriales; por eso, el pinchazo no produce mucho dolor, sino una sensación sorda, de ligera tracción, que los expertos denominan de *qi*.

Si se bloquea el flujo de *qi*, pueden aparecer enfermedades o molestias. La conversación del médico con el paciente sobre su estado general, el latido del pulso y el aspecto de la lengua proporcionan pistas fundamentales de la causa del taponamiento, al igual que la palidez o el nerviosismo del enfermo. Este diagnóstico constituye la base del tratamiento posterior, por el que el médico restablece el flujo de *qi* con las agujas.



MEGANIM



ISTOCK / IPGGUTENBERGUKLTD

PUNTOS ESTRATÉGICOS
La colocación de agujas finísimas en lugares definidos armoniza, supuestamente, la energía vital. Las sensaciones de frío, presión o sordera, o sensaciones de *qi*, indican al terapeuta que está tratando los lugares adecuados.

determinados puntos, el patrón de activación de la corteza somatosensorial, encargada de procesar el dolor, se alteraba también. Ese cambio reflejaba un descenso de la excitabilidad neuronal que explicaría el efecto terapéutico frente a dolores crónicos, como la jaqueca. Para Dominik Irnich, director de la Policlínica de dolor en la Clínica Universitaria de Múnich, el método asiático ofrece además la oportunidad de un trato más intenso del paciente con el médico, lo que, de suyo, constituye ya un factor positivo en el camino de la curación.

Equilibrio entre el cuerpo y el alma

Los partidarios de la acupuntura sostienen que su acción no se circunscribe a la promoción de la liberación de sustancias analgésicas. De acuerdo con las tesis de la medicina china tradicional, la persona solo alcanza la salud cuando el cuerpo se equilibra con el alma. Son tres los elementos básicos que determinan ese equilibrio interno: la relación entre el *yin* y el *yang*, el flujo del *qi* y las cinco fases de metamorfosis (madera, fuego, tierra, metal y agua). Si se produce alguna alteración en ese ámbito, el individuo enferma. Sus síntomas y molestias dirigen de nuevo al médico de MCT a la causa del desequilibrio, que deberá combatir.

¿Cómo encajan estos criterios elementales con nuestra forma occidental de entender las enfermedades? El modelo de regulación sinusoidal trata de hacerlo. Compara los elementos de la medicina china tradicional con los conceptos de la tesis reguladora: los mecanismos, de los que dependen el *yin* y el *yang* y, en consecuencia, nuestro bienestar, se asemejan a la temperatura de un recipiente de agua que debiera oscilar constantemente en torno a un valor nominal; a veces se encuentra por encima del nivel deseado, es decir, en el *yang*, y otras por debajo, en el *yin*.

Según la concepción de la medicina china tradicional, las enfermedades modifican el sistema y frenan esas oscilaciones naturales. La orientación terapéutica, en el enfoque asiático, depende del nivel de energía en que se quede detenido el paciente. Los médicos chinos reconocen las fases *yang* por el nerviosismo o los trastornos del sueño y el exceso de *yin* por el cansancio, palidez o sensación frecuente de frío. Este diagnóstico actúa como punto de inflexión del tratamiento. Según predomine un exceso de *yang* o de *yin*, el terapeuta estimulará el cuerpo con técnicas de acupuntura sedantes (derivadoras) o tonificantes (abastecedoras). El objetivo es restablecer el flujo de las energías, el *qi*. Para ello, el médico aplica las agujas sobre puntos definidos de los meridianos, líneas maestras del *qi*. Los meridianos se relacionan con determinados órganos que la acupuntura estimula para su armonización y autocuración. El bloqueo producido por las patologías y las molestias finalmente desaparece, al menos en teoría: la existencia de tales meridianos no ha podido demostrarse en la medicina occidental.

Johannes Greten, director de la Sociedad de Medicina China tradicional de Heidelberg, sostiene que la fuerza del arte de sanación oriental estriba no tanto en su eficacia analgésica directa cuanto en sus efectos reguladores. La analgesia representaría solo una pequeña fracción de la terapéutica. Pero importa reconocer también los límites del método y cerciorarse de que las molestias no obedecen a un trastorno serio que demanda otro tipo de tratamiento, como un infarto de miocardio o una colitis aguda.

Susanne Kemmer *es psicóloga.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 16

Para saber más

Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: Evidence from fMRI studies in normal subjects. K. K. Hui et al. en *Human Brain Mapping*, vol. 9, n.º 1, págs. 13-25, 2000.

Wirkmechanismen der Körperakupunktur. M. Bäcker en *Akupunktur in der Schmerztherapie – Ein integrativer Ansatz*, dirigido por M. Bäcker y M. G. Hammes. Elsevier, Múnich, 2004.

Kursbuch Traditionelle Chinesische Medizin. J. Greten. Thieme, Stuttgart, 2004.

SUSCRÍBETE a Mente y cerebro...

Ventajas para los suscriptores:

- Envío puntual a domicilio
- Ahorro de hasta un 21% sobre el precio de portada
  35 € por un año (6 números),
  65 € por dos años (12 números)
- Acceso gratuito a la edición digital de los números incluidos en la suscripción (artículos en pdf)

... y recibe gratis un número de la colección CUADERNOS

www.investigacionyciencia.es/suscripciones
Teléfono: 934 143 344

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Ejemplares atrasados de *Investigación y Ciencia*: 6,90€

Para efectuar tu pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:

www.investigacionyciencia.es

PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorra un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*
o 5 ejemplares de *TEMAS*
por el precio de 4 = 27,60€

SELECCIONES TEMAS

Ahorra más del 25 %

Ponemos a tu disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materias.

3 ejemplares = 15,00 €

1. ASTRONOMÍA
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos
2. BIOLOGÍA
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas
3. COMPUTACION
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información
4. FÍSICA
Núcleos atómicos y radiactividad, Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física
5. CIENCIAS DE LA TIERRA
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales
6. GRANDES CIENTÍFICOS
Einstein, Newton, Darwin
7. MEDICINA
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo
8. MEDIOAMBIENTE
Cambio climático, Biodiversidad, El clima
9. NEUROCIENCIAS
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy
11. LUZ Y TÉCNICA
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser
12. ENERGÍA
Energía y sostenibilidad, El futuro de la energía (I), El futuro de la energía (II)

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN (BSA)

Ahorra más del 60 %

Los 7 títulos indicados de esta colección por 75 €

- Tamaño y vida
- Partículas subatómicas
- Construcción del universo
- La diversidad humana
- El sistema solar
- Matemáticas y formas óptimas
- La célula viva (2 tomos)

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*
ANUAL (2 tomos) = 12,00 €
más gastos de envío = 5,00 €

Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €

GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90 €

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones *
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria *
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé
MyC 59: Las huellas del estrés
MyC 60: Evolución del pensamiento
MyC 61: TDAH
MyC 62: El legado de Freud
MyC 63: ¿Qué determina la inteligencia?
MyC 64: Superstición
MyC 65: Competición por el cerebro
MyC 66: Estudiar mejor
MyC 67: Hombre y mujer
MyC 68: La hipnosis clínica
MyC 69: Cartografía cerebral
MyC 70: Pensamiento creativo
MyC 71: El cerebro bilingüe
MyC 72: Musicoterapia
MyC 73: La neurociencia del futuro
MyC 74: El poder de las marcas

(*) Disponible solo en formato digital

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,90 €

T-1: Grandes matemáticos *
T-2: El mundo de los insectos *
T-3: Construcción de un ser vivo *
T-4: Máquinas de cómputo
T-5: El lenguaje humano *
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-10: Misterios de la física cuántica *
T-11: Biología del envejecimiento *
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-19: Los orígenes de la humanidad *
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-28: La consciencia *
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-51: El tiempo *
T-52: El origen de la vida *
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico *
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana
T-71: Retos de la agricultura
T-72: Origen y evolución del universo
T-73: El sida
T-74: Taller y laboratorio
T-75: El futuro de la energía (I)
T-76: El futuro de la energía (II)
T-77: El universo matemágico de Martin Gardner
T-78: Inteligencia animal
T-79: Comprender el cáncer
T-80: Grandes ideas de la física
T-81: Epigenética

(*) Disponible solo en formato digital

Cuadernos MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90 €

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas
Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
Cuadernos 6: El mundo de los sentidos
Cuadernos 7: El sueño
Cuadernos 8: Neuroglía
Cuadernos 9: La memoria
Cuadernos 10: Adicciones
Cuadernos 11: Lenguaje y comunicación
Cuadernos 12: El dolor

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

DE TODAS NUESTRAS PUBLICACIONES

Suscríbete y accede a todos los artículos

PAPEL
Elige la modalidad mixta y recibirás también las revistas impresas correspondientes al período de suscripción

ARCHIVO
Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología durante los últimos 25 años

DIGITAL
Accede desde cualquier ordenador o tableta al PDF de más de 8000 artículos elaborados por expertos

www.investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.